

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide
Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide
Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

150 mg capsule

Ogni capsula contiene 150 mg di atazanavir (come solfato)

200 mg capsule

Ogni capsula contiene 200 mg di atazanavir (come solfato)

300 mg capsule

Ogni capsula contiene 300 mg di atazanavir (come solfato)

Eccipiente con effetti noti

150 mg capsule

Ogni capsula contiene 84 mg di lattosio monoidrato

200 mg capsule

Ogni capsula contiene 112 mg di lattosio monoidrato

300 mg capsule

Ogni capsula contiene 168 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

150 mg capsule

Le capsule di Atazanavir Mylan 150 mg sono capsule rigide di gelatina con involucro opaco, color acquamarina e blu, riempite con una polvere da bianca a giallo pallido, della lunghezza di circa 19,3 mm. Le capsule presentano la scritta assiale "MYLAN" sopra "AR150" con inchiostro nero sul cappuccio e sul corpo.

200 mg capsule

Le capsule di Atazanavir Mylan 200 mg sono capsule rigide di gelatina con involucro opaco, color blu e acquamarina, riempite con una polvere da bianca a giallo pallido, della lunghezza di circa 21,4 mm. Le capsule presentano la scritta assiale "MYLAN" sopra "AR200" con inchiostro nero sul cappuccio e sul corpo.

300 mg capsule

Le capsule di Atazanavir Mylan 300 mg sono capsule rigide di gelatina con involucro opaco, color rosso e acquamarina, riempite con una polvere da bianca a giallo pallido, della lunghezza di circa 23,5 mm. Le capsule presentano la scritta assiale "MYLAN" sopra "AR300" con inchiostro nero sul cappuccio e sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Atazanavir Mylan, in associazione con una bassa dose di ritonavir, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e di pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 anni in associazione con altri antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base dei dati virologici e clinici ottenuti da pazienti adulti, non ci si aspetta alcun beneficio in pazienti con infezione dovuta a ceppi resistenti a più di un inibitore delle proteasi (≥ 4 mutazioni da PI). La scelta di Atazanavir Mylan in pazienti adulti e pediatriche sottoposti a precedente trattamento deve essere basata sui test di resistenza virale individuale e sui precedenti trattamenti ricevuti dal paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di atazanavir è di 300 mg una volta al giorno assunta con ritonavir 100 mg una volta al giorno e con il cibo. Ritonavir è utilizzato come potenziatore farmacocinetico dell'atazanavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). (Vedere anche paragrafo 4.4 Sospensione di ritonavir solo in determinate condizioni restrittive).

Pazienti pediatriche (età compresa tra 6 e 18 anni e peso almeno 15 kg): La dose di atazanavir capsule per i pazienti pediatriche è calcolata in base al peso corporeo, come mostrato nella Tabella 1, e non deve superare la dose raccomandata per gli adulti. Atazanavir Mylan capsule deve essere assunto con ritonavir e deve essere assunto con il cibo.

Tabella 1: Atazanavir Mylan capsule con ritonavir: dose per pazienti pediatriche (età compresa tra 6 e 18 anni e peso almeno 15 kg)

Peso corporeo (kg)	Dose di Atazanavir Mylan una volta al giorno	Dose di ritonavir una volta al giorno^a
da 15 a meno di 35	200 mg	100 mg
almeno 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir capsule, compresse o soluzione orale.

Pazienti pediatriche (età almeno 3 mesi e peso almeno 5 kg): per i pazienti pediatriche che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg sono disponibili altre formulazioni di atazanavir (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle altre formulazioni). Si suggerisce il passaggio dall'altra formulazione di atazanavir a atazanavir capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

Nel passaggio tra le formulazioni può essere necessaria una modifica del dosaggio. Consultare la tabella del dosaggio per la specifica formulazione (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto corrispondente).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico. Atazanavir Mylan con ritonavir non è raccomandato in pazienti in emodialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica:

Atazanavir con ritonavir non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Atazanavir Mylan con ritonavir deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve. Atazanavir Mylan con ritonavir non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

In caso di sospensione di ritonavir dal regime iniziale raccomandato potenziato con ritonavir (vedere paragrafo 4.4), atazanavir depotenziato può essere mantenuto in pazienti con compromissione epatica lieve alla dose di 400 mg, e in pazienti con compromissione epatica moderata alla dose ridotta di 300 mg una volta al giorno con il cibo (vedere paragrafo 5.2). Atazanavir depotenziato non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica grave.

Gravidanza e post-parto

Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza:

Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg può non garantire una sufficiente esposizione ad atazanavir specialmente quando l'attività di atazanavir o di tutto il regime terapeutico può essere compromessa a causa della farmacoresistenza. A causa della disponibilità limitata di dati e della variabilità tra pazienti durante la gravidanza, si deve prendere in considerazione il Monitoraggio Terapeutico del Farmaco (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) per garantire una esposizione adeguata.

Il rischio di una ulteriore riduzione della esposizione ad atazanavir è atteso quando atazanavir è somministrato con medicinali noti per ridurre l'esposizione (ad esempio tenofovir disoproxil o antagonisti dei recettori H₂).

- Se è necessario assumere tenofovir disoproxil o un antagonista dei recettori H₂, può essere preso in considerazione un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con ritonavir 100 mg con TDM (vedere paragrafi 4.6 e 5.2).
- Non è raccomandato l'uso di atazanavir con ritonavir nelle pazienti in gravidanza che stanno assumendo sia tenofovir disoproxil sia un antagonista dei recettori H₂.

(Vedere paragrafo 4.4 Sospensione di ritonavir solo in determinate condizioni restrittive).

Post-parto:

A seguito di una possibile riduzione della esposizione ad atazanavir durante il secondo e terzo trimestre, l'esposizione ad atazanavir può aumentare durante i primi due mesi dopo il parto (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, le pazienti post-parto devono essere strettamente monitorate per le reazioni avverse.

Durante questo periodo, le pazienti post-parto devono seguire le stesse raccomandazioni sulla dose delle pazienti non in gravidanza, incluse quelle relative alla co-somministrazione di medicinali noti per avere un effetto sull'esposizione ad atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti pediatriche (età inferiore a 3 mesi)

Atazanavir Mylan non deve essere usato in bambini di età inferiore a 3 mesi a causa di problemi di sicurezza, specialmente tenendo in considerazione il rischio di ittero nucleare (kernicterus).

Modo di somministrazione

Per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Atazanavir Mylan è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). Atazanavir Mylan con ritonavir è controindicato in pazienti con insufficienza epatica moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Co-somministrazione con simvastatina o lovastatina (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con rifampicina (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione dell'inibitore della PDE5, sildenafil, quando utilizzato solamente per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa (*Pulmonary Arterial Hypertension*, PAH) (vedere paragrafo 4.5). Per la co-somministrazione di sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Associazione con medicinali che siano substrati dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 e che abbiano finestre terapeutiche strette (es.: quetiapina, lurasidone, alifuzosina, astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam per somministrazione orale (per le precauzioni sulla somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5) e alcaloidi della segale cornuta, in particolare, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con medicinali contenenti grazoprevir, inclusa la combinazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C) (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con prodotti che contengono l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. In accordo con le linee guida nazionali, devono essere prese precauzioni al fine di evitare la trasmissione sessuale.

La co-somministrazione di atazanavir con ritonavir a dosi maggiori di 100 mg una volta al giorno non è stata valutata clinicamente. L'uso di dosi più elevate di ritonavir può alterare il profilo di sicurezza di atazanavir (effetti cardiaci, iperbilirubinemia) e pertanto non è raccomandato. Solo quando atazanavir con ritonavir è somministrato in associazione con efavirenz, può essere preso in considerazione un aumento della dose di ritonavir a 200 mg una volta al giorno. In questo caso, si raccomanda un attento controllo clinico (vedere più avanti "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione").

Pazienti con condizioni concomitanti

Compromissione epatica

Atazanavir è metabolizzato principalmente dal fegato e sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). La sicurezza e l'efficacia di atazanavir non sono state stabilite in pazienti affetti da significativi disturbi epatici. Pazienti con epatite cronica B o C ed in trattamento con antiretrovirali di associazione sono a maggior rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di trattamento antiretrovirale concomitante per l'epatite B o C, consultare i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei relativi medicinali (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti con compromissione epatica preesistente, inclusa epatite cronica attiva, hanno una aumentata frequenza di anomalie della funzione epatica durante la terapia antiretrovirale di associazione e devono essere controllati secondo le procedure standard. Nel caso si evidenziasse, in tali pazienti, un peggioramento della compromissione epatica, dovranno essere prese in considerazione la sospensione o l'interruzione del trattamento.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico in pazienti con compromissione renale. Comunque, Atazanavir Mylan non è raccomandato in pazienti in emodialisi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prolungamento dell'intervallo QT

Negli studi clinici con atazanavir sono stati osservati prolungamenti asintomatici dose-correlati dell'intervallo PR. Occorre usare cautela con i medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo PR. In pazienti con problemi preesistenti della conduzione cardiaca (blocco atrioventricolare di secondo grado o di grado più elevato o blocco di branca complesso), Atazanavir Mylan deve essere usato con cautela e solo se i benefici superano il rischio (vedere paragrafo 5.1). Occorre usare una particolare cautela nel prescrivere Atazanavir Mylan in associazione con medicinali che possono aumentare l'intervallo QT e/o in pazienti con fattori di rischio preesistenti (bradicardia, QT lungo congenito, squilibrio elettrolitico) (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Pazienti emofiliaci

Ci sono state segnalazioni di aumenti del sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed ematridi in pazienti emofiliaci di tipo A e B trattati con inibitori delle proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento della dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, è stato possibile continuare il trattamento con gli inibitori delle proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofiliaci devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per quanto riguarda i lipidi, in alcuni casi vi è prova di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso, non vi è una forte evidenza che lo correli ad un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Negli studi clinici, atazanavir (con o senza ritonavir) ha mostrato di indurre dislipidemia in misura inferiore rispetto ai medicinali di confronto.

Iperbilirubinemia

Nei pazienti trattati con atazanavir si sono verificati incrementi reversibili della bilirubina indiretta (non coniugata) correlati all'inibizione dell'UDP-glucuronosil transferasi (UGT) (vedere paragrafo 4.8). Si devono prendere in considerazione eziologie diverse per i pazienti in terapia con Atazanavir Mylan, che presentano aumenti delle transaminasi epatiche in associazione a bilirubina elevata. Può essere presa in considerazione una terapia antiretrovirale alternativa ad Atazanavir Mylan, se l'ittero cutaneo, o sclerale, risulta inaccettabile per il paziente. Non è raccomandata la riduzione della dose di atazanavir, in quanto ciò può causare una perdita dell'effetto terapeutico e lo sviluppo di resistenza.

Indinavir è anche associato a iperbilirubinemia indiretta (non coniugata) dovuta all'inibizione di UGT. L'associazione di atazanavir ed indinavir non è stata studiata e la co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Sospensione di ritonavir solo in determinate condizioni restrittive

Il trattamento standard raccomandato è atazanavir potenziato con ritonavir, che assicura parametri farmacocinetici e livello di soppressione virologica ottimali.

La sospensione di ritonavir dal regime potenziato di atazanavir non è raccomandata, ma può essere presa in considerazione in pazienti adulti alla dose di 400 mg una volta al giorno con il cibo solo se sono presenti contemporaneamente le seguenti condizioni restrittive:

- assenza di precedente fallimento virologico
- carica virale non rilevabile durante gli ultimi 6 mesi con il regime attuale
- ceppi virali non portatori di mutazioni associate alla resistenza HIV (RAMs) al regime attuale.

La somministrazione di atazanavir senza ritonavir non deve essere considerata in pazienti trattati con un regime di backbone contenente tenofovir disoproxil; che assumono anche altri medicinali che riducono la biodisponibilità di atazanavir (vedere paragrafo 4.5 In caso di eliminazione di ritonavir dal regime raccomandato di atazanavir potenziato) o nel caso in cui si sospetti un problema di aderenza alla terapia. Atazanavir senza ritonavir non deve essere usato in pazienti in gravidanza, dato che questo potrebbe determinare una esposizione subottimale, particolarmente preoccupante per l'infezione materna e il rischio di trasmissione verticale.

Colelitiasi

In pazienti trattati con atazanavir è stata riportata colelitiasi (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti hanno richiesto ospedalizzazione per una gestione aggiuntiva, ed alcuni hanno manifestato complicazioni. Se compaiono segni o sintomi di colelitiasi, può essere presa in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento.

Malattia renale cronica

Durante la sorveglianza postmarketing è stata riportata malattia renale cronica in pazienti affetti da HIV trattati con atazanavir, con o senza ritonavir. Un ampio studio osservazionale prospettico ha mostrato una correlazione tra aumento dell'incidenza di malattia renale cronica ed esposizione cumulativa a regimi contenenti atazanavir/ritonavir in pazienti affetti da HIV con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) inizialmente normale. Questa correlazione è stata osservata indipendentemente dall'esposizione a tenofovir disoproxil. Durante l'intera durata del trattamento si deve mantenere un monitoraggio regolare della funzionalità renale dei pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Nefrolitiasi

In pazienti trattati con atazanavir è stata riportata nefrolitiasi (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti hanno richiesto ospedalizzazione per una gestione ulteriore, ed alcuni hanno manifestato complicazioni. In alcuni casi, la nefrolitiasi è stata associata a danno renale acuto o insufficienza renale. Se compaiono segni o sintomi di nefrolitiasi, può essere presa in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento.

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. In particolare, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART). Esempi rilevanti di questi peggioramenti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di malattie autoimmuni (come la malattia di Graves e epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Rash e sindromi associate

I rash sono eruzioni cutanee maculopapulose in genere di intensità da lieve a moderata che si verificano entro le prime 3 settimane dall'inizio della terapia con atazanavir.

In pazienti trattati con atazanavir sono stati riportati sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche e rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). I pazienti devono essere informati sui segni ed i sintomi e strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Il trattamento con atazanavir deve essere interrotto nel caso in cui si sviluppi rash grave.

I migliori risultati nella gestione di tali eventi derivano dalla diagnosi precoce e dalla interruzione immediata del trattamento con ogni medicinale sospetto. Se il paziente ha sviluppato SJS o DRESS associata all'uso di atazanavir, il trattamento con atazanavir non può essere ripreso.

Interazioni con altri medicinali

La co-somministrazione di Atazanavir Mylan e atorvastatina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Atazanavir Mylan e nevirapina o efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se è richiesta la co-somministrazione di Atazanavir Mylan con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), può essere preso in considerazione un aumento della dose sia di Atazanavir Mylan che di ritonavir a 400 mg e 200 mg, rispettivamente, in associazione con efavirenz, sotto stretto controllo clinico.

Atazanavir è metabolizzato soprattutto dal CYP3A4. La co-somministrazione di Atazanavir Mylan e medicinali induttori del CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Inibitori della PDE5 utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile: deve essere usata particolare cautela nel prescrivere gli inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil o vardenafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti che assumono Atazanavir Mylan. Si prevede che la co-somministrazione di Atazanavir Mylan con questi medicinali possa aumentare in maniera sostanziale le loro concentrazioni e causare eventi avversi associati al PDE5- quali ipotensione, modifiche della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di voriconazolo e Atazanavir Mylan con ritonavir non è raccomandata, salvo che una valutazione beneficio/rischio non giustifichi l'uso del voriconazolo.

Nella maggior parte dei pazienti, è attesa una riduzione dell'esposizione sia a voriconazolo sia ad atazanavir. In un piccolo numero di pazienti con deficit di un allele CYP2C19 funzionante, è invece previsto un aumento significativo dell'esposizione a voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Atazanavir Mylan/ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandata, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di salmeterolo e di Atazanavir Mylan può portare ad un aumento degli eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo. La co-somministrazione di salmeterolo e Atazanavir Mylan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

L'assorbimento di atazanavir può essere ridotto in caso di aumento del pH gastrico, indipendentemente dalla causa.

La co-somministrazione di Atazanavir Mylan con gli inibitori della pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'assunzione di Atazanavir Mylan in associazione ad un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose

di atazanavir a 400 mg e 100 mg di ritonavir; i dosaggi degli inibitori della pompa protonica paragonabili all'omeprazolo 20 mg non devono essere superati.

La co-somministrazione di atazanavir con altri contraccettivi ormonali o contraccettivi orali contenenti progestinici diversi dal norgestimato o noretindrone, non è stata studiata e, pertanto, deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

Sicurezza

Il prolungamento dell'intervallo PR asintomatico è risultato più frequente nei pazienti pediatrici che negli adulti. Nei pazienti pediatrici è stato riportato blocco AV asintomatico di primo e secondo grado (vedere paragrafo 4.8). Si deve usare cautela con i medicinali noti per la capacità di indurre prolungamenti PR. Nei pazienti pediatrici con preesistenti problemi di conduzione (blocco di branca atrioventricolare o complesso di secondo grado o più), Atazanavir Mylan deve essere usato con cautela e solo se i benefici superano il rischio. Si raccomanda un monitoraggio cardiaco in base alla presenza di evidenze cliniche (per es.: bradicardia).

Efficacia

Atazanavir/ritonavir non è efficace su ceppi virali contenenti mutazioni multiple di resistenza. Mentre negli adulti non ci si può attendere alcun beneficio in pazienti con ≥ 4 mutazioni per PI, nei bambini precedentemente trattati, anche numeri inferiori di mutazioni per PI possono essere predittivi di una perdita di beneficio (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Lattosio

I pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Quando atazanavir e ritonavir sono somministrati in associazione, il profilo metabolico di interazione farmacologica per ritonavir può essere predominante in quanto ritonavir è un inibitore del CYP3A4 più potente di atazanavir. Prima di iniziare la terapia con Atazanavir Mylan e ritonavir è necessario consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir.

Atazanavir è metabolizzato nel fegato attraverso il CYP3A4 di cui è inibitore. Perciò, Atazanavir Mylan è controindicato se somministrato insieme a medicinali che sono substrati del CYP3A4 ed hanno un indice terapeutico ristretto: quetiapina, lurasidone, alfuzosina, astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam somministrato per via orale e gli alcaloidi della segale cornuta, in particolare ergotamina e diidroergotamina (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di atazanavir con medicinali contenenti grazoprevir, inclusa la combinazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C) è controindicata a causa dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir ed elbasvir e per il potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT associato all'aumento delle concentrazioni di grazoprevir (vedere paragrafo 4.3).

Altre interazioni

Le interazioni tra atazanavir ed altri medicinali sono elencate nella tabella che segue (l'incremento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, nessuna variazione con “↔”). Se disponibili, gli intervalli di confidenza 90% (CI) sono riportati in parentesi. Gli studi riportati nella Tabella 2 sono stati condotti su soggetti sani, se non altrimenti segnalato. È importante sapere che molti studi sono stati condotti con atazanavir depotenziato, che non è il regime di atazanavir raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Se la sospensione di ritonavir è necessaria da un punto di vista clinico in determinate condizioni restrittive (vedere paragrafo 4.4), deve essere prestata particolare attenzione alle interazioni di atazanavir che possono essere differenti in assenza di ritonavir (vedere le informazioni sotto la Tabella 2).

Tabella 2: Interazioni tra atazanavir ed altri medicinali

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
ANTI-EPATITE C		
<p>Grazoprevir 200 mg una volta al giorno</p> <p>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%)</p> <p>Atazanavir Cmax ↑12% (↑1% ↑24%)</p> <p>Atazanavir Cmin ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)</p> <p>Grazoprevir Cmax: ↑524% (↑342% ↑781%)</p> <p>Grazoprevir Cmin: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Le concentrazioni di grazoprevir sono risultate notevolmente aumentate quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir ed elbasvir/grazoprevir è controindicata a causa di un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir e per un potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Elbasvir 50 mg una volta al giorno</p> <p>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%)</p> <p>Atazanavir Cmax ↑2% (↓4% ↑8%)</p> <p>Atazanavir Cmin ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)</p> <p>Elbasvir Cmax: ↑315% (↑246% ↑397%)</p> <p>Elbasvir Cmin: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Le concentrazioni di elbasvir sono risultate aumentate quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir.</p>	
ANTI-RETROVIRALI		
<p><i>Inibitori delle proteasi:</i> La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed altri inibitori delle proteasi non è stata studiata, ma ci si può attendere un aumento dell'esposizione agli altri inibitori delle proteasi. Perciò, tale co-somministrazione non è raccomandata.</p>		

<p>Ritonavir 100 mg QD (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studi condotti in pazienti infetti dal virus dell'HIV.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)*</p> <p>Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)*</p> <p>Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* In una analisi combinata, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n= 33) è stato comparato ad atazanavir 400 mg senza ritonavir (n= 28). Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e ritonavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg una volta al giorno è usato come potenziatore della farmacocinetica di atazanavir.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir è associato a iperbilirubinemia indiretta non coniugata dovuta all'inibizione di UGT.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir e indinavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i></p>		
<p>Lamivudina 150 mg BID + zidovudina 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di lamivudina e zidovudina.</p>	<p>Sulla base di questi risultati e poiché non si prevede che ritonavir abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli NRTI, si ritiene che la co-somministrazione di questi medicinali e atazanavir non alteri significativamente la loro esposizione.</p>
<p>Abacavir</p>	<p>Non si ritiene che la co-somministrazione di abacavir e atazanavir alteri significativamente l'esposizione di abacavir.</p>	

<p>Didanosina (compresse tamponate) 200 mg/stavudina 40 mg, ambedue in unica dose (atazanavir 400 mg in unica dose)</p>	<p>Atazanavir, co-somministrato con ddI+d4T (a digiuno)</p> <p>Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, dosato 1 ora dopo ddI+d4T (a digiuno)</p> <p>Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Le concentrazioni di atazanavir sono notevolmente diminuite quando è stato co-somministrato con didanosina (compresse tamponate) e stavudina. Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir in seguito all'aumento del pH dovuto alla presenza dell'anti acido nelle compresse tamponate di didanosina. Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di didanosina e stavudina.</p>	<p>Didanosina deve essere presa a digiuno 2 ore dopo l'assunzione di atazanavir con il cibo. Non si ritiene che la co-somministrazione di stavudina e atazanavir alteri significativamente l'esposizione di stavudina.</p>
<p>Didanosina (capsule gastro resistenti) 400 mg in unica dose (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Didanosina (con il cibo)</p> <p>Didanosina AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosina C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosina C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir quando è stato co-somministrato con didanosina capsule gastro resistenti, ma la somministrazione con il cibo ha diminuito le concentrazioni di didanosina.</p>	

<p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg è equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg</p> <p>Studi condotti in pazienti infetti dal virus dell'HIV</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>* In una analisi combinata di numerosi studi clinici, atazanavir/ritonavir 300/100 mg co-somministrato con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n=39) è stato confrontato con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>L'efficacia di atazanavir/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti già sottoposti a trattamento, è stata dimostrata nello studio clinico 045 e nel trattamento di pazienti naive nello studio clinico 138 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e tenofovir disoproxil fumarato non è noto.</p>	<p>In caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, si raccomanda che atazanavir 300 mg sia somministrato con ritonavir 100 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (tutti come dose singola con cibo).</p>
<p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg QD (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg è equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg.</p>	<p>Tenofovir disoproxil fumarato AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxil fumarato C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>I pazienti devono essere attentamente controllati per le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil fumarato, incluse le patologie renali.</p>
<p><i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>La co-somministrazione di efavirenz e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)</p>
<p>Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%) */**</p> <p>* Comparati ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg somministrati di sera, una volta al giorno, senza efavirenz. Questa diminuzione della C_{min} di atazanavir può avere un impatto negativo sull'efficacia di atazanavir. Il meccanismo dell'interazione efavirenz/atazanavir è l'induzione metabolica del CYP3A4. ** Sulla base di confronti storici.</p>	

<p>Nevirapina 200 mg BID (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Studio condotto su pazienti infetti dal virus dell'HIV</p>	<p>Nevirapina AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Comparati ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg somministrati senza nevirapina. Questa diminuzione della C_{min} di atazanavir può avere un impatto negativo sull'efficacia di atazanavir. Il meccanismo dell'interazione nevirapina/atazanavir è l'induzione metabolica del CYP3A4.</p>	<p>La co-somministrazione di nevirapina e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)</p>
<p><i>Inibitori dell'integrasi</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑41% Raltegravir C_{max} ↑24% Raltegravir C_{12hr} ↑77%</p> <p>Il meccanismo è l'inibizione dell'UGT1A1.</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose di raltegravir.</p>
<p><i>Inibitori della proteasi HCV</i></p>		
<p>Boceprevir 800 mg tre volte al giorno (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C_{max} ↔7% boceprevir C_{min} ↔18%</p> <p>atazanavir AUC ↓35% atazanavir C_{max} ↓25% atazanavir C_{min} ↓49%</p> <p>ritonavir AUC ↓36% ritonavir C_{max} ↓27% ritonavir C_{min} ↓45%</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir con boceprevir ha determinato una riduzione della esposizione ad atazanavir che può essere associata ad una minore efficacia e perdita del controllo dell'infezione da HIV. Se ritenuta necessaria, questa co-somministrazione può essere presa in considerazione caso per caso in pazienti con carica virale da HIV soppressa e con un ceppo di HIV senza alcuna sospetta resistenza al regime di trattamento per l'HIV. E' richiesto un aumento del monitoraggio clinico e di laboratorio per la soppressione dell'HIV.</p>
<p>ANTIBIOTICI</p>		

<p>Clarithromicina 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Clarithromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromicina C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromicina C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-idrossi claritromicina 14- idrossi claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14- idrossi claritromicina C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14- idrossi claritromicina C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Una riduzione della dosedi claritromicina può portare a concentrazioni subterapeutiche di 14-OH claritromicina. Il meccanismo dell'interazione claritromicina/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Non è possibile fare raccomandazioni riguardo la riduzione della dose; perciò, bisogna prestare attenzione se atazanavir è co-somministrato con claritromicina.</p>
ANTIFUNGINI		
<p>Ketoconazolo 200 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir.</p>	<p>Ketoconazolo e itraconazolo devono essere usati con cautela con atazanavir/ritonavir. Alte dosi di ketoconazolo e itraconazolo (>200 mg/giorno) non sono raccomandate.</p>
<p>Itraconazolo</p>	<p>Itraconazolo, come ketoconazolo, è un potente inibitore nonché un substrato del CYP3A4.</p>	
	<p>In base ai dati ottenuti con altri inibitori delle proteasi potenziati e ketoconazolo, nei quali ketoconazolo ha mostrato un aumento dell'AUC pari a 3 volte, ci si aspetta che atazanavir/ritonavir produca un aumento delle concentrazioni di ketoconazolo o itraconazolo.</p>	

<p>Voriconazolo 200 mg due volte al giorno (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p> <p>Soggetti con almeno un allele CYP2C19 funzionante.</p>	<p>Voriconazolo AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazolo C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazolo C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Nella maggior parte dei pazienti con almeno un allele CYP2C19 funzionante, è prevista una riduzione della esposizione sia a voriconazolo sia ad atazanavir.</p>	<p>La co-somministrazione di voriconazolo e atazanavir con ritonavir non è raccomandata a meno che una valutazione del beneficio/rischio per il paziente non giustifichi l'uso del voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Nel momento in cui è richiesto un trattamento con voriconazolo, deve essere effettuata una tipizzazione del genotipo CYP2C19 del paziente, se fattibile.</p> <p>Pertanto se la combinazione non può essere evitata, valgono le seguenti raccomandazioni in base allo status del CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in pazienti con almeno un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico per la perdita di efficacia sia di voriconazolo (segni clinici) sia di atazanavir (risposta virologica).
<p>Voriconazolo 50 mg due volte al giorno (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p> <p>Soggetti senza un allele CYP2C19 funzionante.</p>	<p>Voriconazolo AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazolo C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazolo C_{min} ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0.2%) Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>In un piccolo numero di pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, è previsto un aumento significativo dell'esposizione a voriconazolo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - in pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio degli eventi avversi associati a voriconazolo. <p>Se la genotipizzazione non è fattibile, deve essere effettuato un monitoraggio completo della sicurezza e dell'efficacia.</p>
<p>Fluconazolo 200 mg QD (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Le concentrazioni di atazanavir e fluconazolo non sono state modificate significativamente quando atazanavir/ritonavir è stato somministrato con fluconazolo.</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose di fluconazolo e atazanavir.</p>
<p>ANTIMICOBATTERICI</p>		

<p>Rifabulina 150 mg due volte a settimana (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabulina AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabulina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabulina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabulina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O- desacetil-rifabulina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O- desacetil-rifabulina C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Quando paragonata a rifabulina 150 mg QD da sola. L'AUC totale di rifabulina e 25-O-desacetil-rifabulina ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>In studi precedenti, la farmacocinetica di atazanavir non è stata alterata dalla rifabulina.</p>	<p>Quanto somministrata con atazanavir, la dose raccomandata di rifabulina è di 150 mg 3 volte a settimana a giorni stabiliti (per esempio: lunedì, mercoledì e venerdì).</p> <p>Un monitoraggio più attento degli eventi avversi associati a rifabulina, incluse neutropenia e uveite, è giustificato da un atteso aumento di esposizione alla rifabulina.</p> <p>Si raccomanda una ulteriore riduzione della dose di rifabulina a 150 mg due volte a settimana a giorni stabiliti per quei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg 3 volte a settimana. Va ricordato che la dose di 150 mg due volte a settimana potrebbe provocare una esposizione non ottimale alla rifabulina, generando così un possibile rischio di resistenza alla rifamicina ed al fallimento del trattamento.</p> <p>Non è necessario nessun aggiustamento della dose di atazanavir.</p>
<p>Rifampicina</p>	<p>La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha dimostrato di poter causare una riduzione della AUC di atazanavir del 72% che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza. Nel tentativo di ovviare alla ridotta esposizione, aumentando la dose di atazanavir o degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate molto frequentemente reazioni epatiche .</p>	<p>L'associazione di rifampicina e atazanavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>ANTIPSICOTICI</p>		
<p>Quetiapina</p>	<p>Poiché atazanavir inibisce il CYP3A4, è atteso un aumento delle concentrazioni di quetiapina.</p>	<p>La co-somministrazione di quetiapina e atazanavir è controindicata in quanto atazanavir può aumentare la tossicità associata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Lurasidone</p>	<p>Poiché atazanavir inibisce il CYP3A4, è atteso un aumento dei livelli plasmatici di lurasidone.</p>	<p>La co-somministrazione di lurasidone e atazanavir è controindicata in quanto questo può aumentare la tossicità del lurasidone (vedere paragrafo 4.3)</p>
<p>ANTIACIDI</p>		

<i>Antagonisti dei Recettori-H₂</i>		
Senza tenofovir		
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose raccomandata di 300/100 mg QD		Per pazienti che non assumono tenofovir , atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg deve essere somministrato con antagonisti del recettore H ₂ senza superare una dose equivalente a 20 mg di famotidina BID. Se è richiesta una dose superiore di un antagonista del recettore H ₂ (per es.: famotidina 40 mg BID o equivalente) può essere considerata un incremento della dose di atazanavir/ritonavir da 300/100 mg a 400/100 mg.
Famotidina 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidina 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
In volontari sani con atazanavir/ritonavir ad una dose aumentata di 400/100 mg QD		
Famotidina 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Con tenofovir disoproxil fumarato 300mg QD (equivalente a 245 mg di tenofovir disoproxil)		
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose raccomandata di 300/100 mg QD		Per pazienti che assumono tenofovir disoproxil fumarato , se sono co-somministrati atazanavir/ritonavir con tenofovir disoproxil fumarato ed un antagonista del recettore H ₂ , si raccomanda un incremento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir. Non bisogna superare una dose equivalente a famotidina 40 mg BID.
Famotidina 20 mg BID	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidina 40 mg BID	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose aumentata di 400/100 mg QD		
Famotidina 20 mg BID	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidina 40 mg BID	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Quando comparato ad atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD e tenofovir disoproxil fumarato 300mg, tutti in dose singola con il cibo. Quando comparato ad atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg <i>senza tenofovir disoproxil fumarato</i> , è attesa una ulteriore diminuzione delle concentrazioni di atazanavir di circa il 20%. Il meccanismo dell'interazione è la diminuzione della solubilità di atazanavir in quanto gli antagonisti dei recettori H ₂ aumentano il pH gastrico.	
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		

Omeprazolo 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (am): 2 ore dopo omeprazolo Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	La co-somministrazione di atazanavir con ritonavir ed inibitori della pompa protonica non è raccomandata. Se la associazione è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; ledos degli inibitori della pompa protonica paragonabili a omeprazolo 20 mg non devono essere superati (vedere paragrafo 4.4).
Omeprazolo 20 mg QD (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (am): 1 ora dopo omeprazolo Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C _{max} ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C _{min} ↓31% (↓46% ↓12%) * * Quando paragonato a atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD. La diminuzione dell'AUC, della C _{max} , e della C _{min} non è stata mitigata quando una dose aumentata di atazanavir/ritonavir (400/100 mg QD) è stata temporaneamente assunta a 12 ore di distanza da omeprazolo. Sebbene non siano stati studiati, sono attesi risultati simili con altri inibitori della pompa protonica. Questa diminuzione dell'esposizione ad atazanavir può avere un impatto negativo sulla sua efficacia. Il meccanismo dell'interazione è la diminuzione della solubilità di atazanavir in quanto gli inibitori della pompa protonica aumentano il pH gastrico.	
Antiacidi		
Antiacidi e medicinali contenenti tamponi	La riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir può essere causata dall'aumento del pH gastrico nel caso in cui gli antiacidi, inclusi i medicinali tamponati, vengano somministrati con atazanavir.	Atazanavir deve essere somministrato 2 ore prima o 1 ora dopo l'assunzione di antiacidi o di medicinali tamponati.
ANTAGONISTA DELL'ADRENORECETTORE ALFA 1		
Alfuzosina	Poteniale aumento delle concentrazioni della alfuzosina che può portare ad ipotensione. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	La co-somministrazione di alfuzosina e atazanavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANTICOAGULANTI		
Warfarin	La co-somministrazione con atazanavir può aumentare o ridurre le concentrazioni di warfarin.	Si raccomanda di controllare attentamente l'International Normalised Ratio (INR) durante il trattamento con atazanavir, soprattutto all'inizio della terapia.
ANTIPILETTICI		

Carbamazepina	Atazanavir può aumentare i livelli plasmatici di carbamazepina a causa dell'inibizione del CYP3A4. A causa dell'effetto induttore di carbamazepina, non può essere esclusa una riduzione dell'esposizione ad atazanavir.	Carbamazepina deve essere usata con cautela in combinazione con atazanavir. Se necessario, monitorare le concentrazioni sieriche di carbamazepina e aggiustare la dose di conseguenza. Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
Fenitoina, fenobarbital	Ritonavir può ridurre i livelli plasmatici di fenitoina e/o fenobarbital a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19. A causa dell'effetto induttore di fenitoina/fenobarbital, non può essere esclusa una riduzione dell'esposizione ad atazanavir.	Fenobarbital e fenitoina devono essere usati con cautela in combinazione con atazanavir/ritonavir. Quando atazanavir/ritonavir è co-somministrato con fenitoina o fenobarbital, può essere richiesto un aggiustamento della dose di fenitoina o fenobarbital. Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
Lamotrigina	La co-somministrazione di lamotrigina e atazanavir/ritonavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina a causa dell'induzione del UGT1A4.	Lamotrigina deve essere usata con cautela in combinazione con atazanavir/ritonavir. Se necessario, monitorare le concentrazioni di lamotrigina ed aggiustare la dose di conseguenza.
ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI		
<i>Antineoplastici</i>		
Irinotecan	Atazanavir inibisce l'UGT e può interferire con il metabolismo dell'irinotecan, determinando un aumento della tossicità da irinotecan.	Se atazanavir è co-somministrato con irinotecan, i pazienti devono essere attentamente controllati per gli eventi avversi correlati ad irinotecan.
<i>Immunosoppressori</i>		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	Le concentrazioni di questi immunosoppressori possono aumentare se co-somministrati con atazanavir a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Si raccomanda un controllo più frequente delle concentrazioni terapeutiche fino a che si siano stabilizzate le concentrazioni ematiche di questi medicinali.
CARDIOVASCOLARI		
<i>Antiarritmici</i>		

Amiodarone, Lidocaina sistemica, Chinidina	Le concentrazioni di questi antiaritmici possono essere aumentate quando vengono somministrati in associazione con atazanavir. Il meccanismo dell'interazione di amiodarone o lidocaina sistemica/atazanavir è l'inibizione del CYP3A. La chinidina ha una stretta finestra terapeutica ed è controindicata a causa della potenziale inibizione del CYP3A da parte di atazanavir.	Deve essere prestata cautela e si raccomanda il controllo delle concentrazioni terapeutiche, ove disponibile. E' controindicato l'uso concomitante di chinidina (vedere paragrafo 4.3).
<i>Calcio antagonisti</i>		
Bepidil	Atazanavir non deve essere usato in associazione con medicinali substrati dell'isoenzima CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.	La co-somministrazione con bepidil è controindicata (vedere paragrafo 4.3)
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil -diltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil -diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di atazanavir. E' stato osservato un aumento del massimo intervallo PR rispetto ad atazanavir somministrato da solo. La co-somministrazione di diltiazem e atazanavir/ritonavir non è stata studiata. Il meccanismo dell'interazione diltiazem/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.	Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale, con successiva titolazione al bisogno e controllo ECG.
Verapamil	Le concentrazioni sieriche di verapamil possono essere aumentate da atazanavir a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Deve essere prestata cautela nella co-somministrazione di verapamil con atazanavir.
CORTICOSTEROIDI		

<p>Fluticasone propionato intranasale 50µg 4 volte al giorno per 7 giorni (ritonavir 100 mg capsule BID)</p>	<p>I livelli plasmatici del fluticasone propionato sono aumentati significativamente, mentre i livelli di cortisolo endogeno sono diminuiti di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82-89%). E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica; ciò potrebbe accadere anche con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A, ad esempio il budesonide. Gli effetti dell'elevata esposizione sistemica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e questo tipo di glucocorticoidi non è raccomandata, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata una riduzione della dose del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio: beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi, la riduzione progressiva della dose dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo.</p>
<p>DISFUNZIONE ERETTILE</p>		
<p><i>Inibitori della PDE5</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil e vardenafil sono metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con atazanavir può causare aumenti delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed un aumento delle reazioni avverse PDE5-associate, inclusi ipotensione, modificazioni della visione e priapismo. Il meccanismo di questa interazione è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>I pazienti devono essere informati di questi possibili effetti indesiderati quando usano gli inibitori della PDE5 con atazanavir per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.4). Vedere anche IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE in questa tabella per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione di atazanavir con sildenafil.</p>
<p>FITOTERAPICI</p>		
<p>Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)</p>	<p>La co-somministrazione dell'Erba di san Giovanni con atazanavir può causare una significativa riduzione dei livelli plasmatici di atazanavir. L'effetto può essere dovuto ad una induzione del CYP3A4. C'è il rischio di una perdita dell'effetto terapeutico e di sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3).</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir con prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni è controindicata.</p>
<p>CONTRACCETTIVI ORMONALI</p>		

<p>Etinilestradiolo 25 µg + norgestimato (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Etinilestradiolo AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Etinilestradiolo C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Etinilestradiolo C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimato AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimato C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimato C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Mentre la concentrazione di etinilestradiolo è aumentata dalla somministrazione di atazanavir da solo, a causa dell'inibizione dell'UGT e del CYP3A4 da parte di atazanavir, l'effetto netto di atazanavir/ritonavir è una diminuzione dei livelli di etinilestradiolo a causa dell'effetto induttivo di ritonavir.</p> <p>L'aumento dell'esposizione progestinica può portare ad effetti indesiderati correlati (per esempio: resistenza insulinica, dislipidemia, acne e perdite di sangue) tali da poter compromettere l'aderenza alla terapia.</p>	<p>Se un contraccettivo orale è somministrato con atazanavir/ritonavir, si raccomanda che il contraccettivo orale contenga almeno 30µg di etinilestradiolo e che la paziente si attenga strettamente al regime posologico del contraccettivo. La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir con altri contraccettivi ormonali o contraccettivi orali contenenti progestinici al di fuori di norgestimato non è stata studiata e, pertanto, deve essere evitata. Si raccomanda un metodo alternativo affidabile per la contraccezione.</p>
<p>Etinilestradiolo 35 µg + noretindrone (atazanavir 400 mg una volta al giorno)</p>	<p>Etinilestradiolo AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiolo C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiolo C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrone AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrone C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrone C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>L'aumento dell'esposizione progestinica può portare ad effetti indesiderati correlati (per esempio: resistenza insulinica, dislipidemia, acne e perdite di sangue) tali da poter compromettere l'aderenza alla terapia.</p>	
<p>AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI</p>		
<p><i>Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi</i></p>		
<p>Simvastatina Lovastatina</p>	<p>Simvastatina e lovastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il loro metabolismo e la co-somministrazione con atazanavir può causare un aumento delle concentrazioni.</p>	<p>La co-somministrazione di simvastatina o lovastatina con atazanavir è controindicata a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).</p>

Atorvastatina	Il rischio di miopatia, inclusa la raddomiolisi, può aumentare anche con atorvastatina, che è ugualmente metabolizzata dal CYP3A4.	La co-somministrazione di atorvastatina e atazanavir non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con un attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).
Pravastatina Fluvastatina	Sebbene non sia stata studiata, esiste la possibilità di un incremento della esposizione a pravastatina o fluvastatina quando co-somministrate con inibitori delle proteasi. La pravastatina non è metabolizzata dal CYP3A4. La fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.	Usare cautela.
BETA-AGONISTI PER USO INALATORIO		
Salmeterolo	La co-somministrazione con atazanavir può portare ad un aumento delle concentrazioni di salmeterolo ed ad un aumento degli eventi avversi ad esso associati . Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	La co-somministrazione di salmeterolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)
OPPIOIDI		
Buprenorfina, QD, dose stabile di mantenimento (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e dell'UGT1A1. Le concentrazioni di atazanavir (quando somministrato con ritonavir) non sono state significativamente influenzate.	La co-somministrazione con atazanavir e ritonavir richiede un controllo clinico degli effetti cognitivi e di sedazione. Può essere considerata una riduzione della dose di buprenorfina.
Metadone, dose stabile di mantenimento (atazanavir 400 mg QD)	Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone. Sulla base di questi dati, dal momento che una bassa dose di ritonavir (100mg BID) ha mostrato di non avere un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone, non sono attese interazioni se il metadone è co-somministrato con atazanavir.	Se il metadone è co-somministrato con atazanavir, non è necessario alcun aggiustamento della dose.
IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE		
<i>Inibitori della PDE5</i>		

Sildenafil	<p>La co-somministrazione con atazanavir può portare ad un aumento delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed ad un aumento degli eventi avversi associati all'inibitore della PDE5.</p> <p>Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.</p>	<p>Non è stata stabilita la dose sicura ed efficace per sildenafil quando utilizzato in associazione con atazanavir per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare. Sildenafil, quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
SEDATIVI		
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam Triazolam	<p>Midazolam e triazolam sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con atazanavir può causare un elevato aumento della concentrazione di queste benzodiazepine. Non sono stati condotti studi sulle interazioni per la co-somministrazione di atazanavir con le benzodiazepine. Per estrapolazione dai dati osservati con altri inibitori del CYP3A4, sono attesi aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di midazolam in seguito alla somministrazione orale di midazolam. Dati sull'uso concomitante di midazolam per via parenterale con altri inibitori delle proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir con triazolam o midazolam per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna fare attenzione alla co-somministrazione di atazanavir con midazolam per via parenterale. Se atazanavir viene co-somministrato con midazolam per via parenterale, tale somministrazione deve essere eseguita presso una unità di terapia intensiva o simile che assicuri un attento controllo clinico e appropriata assistenza medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. D essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose di midazolam, soprattutto se viene somministrata più di una dose di midazolam.</p>

In caso di eliminazione di ritonavir dal regime raccomandato di atazanavir potenziato (vedere paragrafo 4.4)

Si applicano le stesse raccomandazioni per le interazioni farmacologiche, eccetto:

- la co-somministrazione con tenofovir, boceprevir, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, inibitori della pompa protonica e buprenorfina non è raccomandata.
- la co-somministrazione con famotidina non è raccomandata ma, se necessario, atazanavir senza ritonavir deve essere somministrato 2 ore dopo famotidina o 12 ore prima. La dose singola di famotidina non deve superare 20 mg, e la dose giornaliera totale di famotidina non deve superare 40 mg.
- è necessario considerare che:
 - la co-somministrazione di voriconazolo e atazanavir senza ritonavir può influenzare le concentrazioni di atazanavir
 - la co-somministrazione di fluticasone e atazanavir senza ritonavir può aumentare le concentrazioni di fluticasone rispetto a fluticasone somministrato da solo
 - se un contraccettivo orale è somministrato in associazione ad atazanavir senza ritonavir, si raccomanda che il contraccettivo orale contenga non più di 30 µg di etinilestradiolo
 - non è richiesto aggiustamento della dose di lamotrigina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che atazanavir non causa malformazioni. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Atazanavir Mylan con ritonavir durante la gravidanza può essere considerato solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio.

Nello studio clinico AI424-182 atazanavir/ritonavir (300/100 mg o 400/100 mg) in associazione a zidovudina/lamivudina, è stato somministrato a 41 donne in gravidanza durante il secondo o il terzo trimestre. In sei delle 20 (30%) donne trattate con atazanavir/ritonavir 300/100 mg ed in 13 delle 21 (62%) donne trattate con atazanavir/ritonavir 400/100 mg si è verificata iperbilirubinemia di grado da 3 a 4. Non sono stati osservati casi di acidosi lattica nello studio clinico AI424-182.

Lo studio ha valutato 40 neonati che hanno ricevuto trattamento antiretrovirale profilattico (che non includeva atazanavir) e che risultavano negativi per HIV-1 DNA al momento del parto e/o durante i primi 6 mesi post-parto. In tre dei 20 neonati (15%) nati da madri trattate con atazanavir/ritonavir 300/100 mg ed in quattro dei 20 neonati (20%) nati da madri trattate con atazanavir/ritonavir 400/100 mg è stata rilevata iperbilirubinemia di grado 3-4. Non c'è stata evidenza di ittero patologico, e sei dei 40 neonati in questo studio hanno ricevuto fototerapia per un massimo di 4 giorni. Non sono stati riportati casi di ittero nucleare .

Per le raccomandazioni sulla dose vedere il paragrafo 4.2, e per i dati di farmacocinetica vedere il paragrafo 5.2.

Non è noto se Atazanavir Mylan con ritonavir somministrato alla madre durante la gravidanza possa esacerbare una fisiologica iperbilirubinemia e causare ittero nucleare nel neonato o nel bambino. Nel periodo pre-parto, deve essere considerato un ulteriore controllo.

Allattamento

Atazanavir è stato rilevato nel latte materno. Come regola generale, si raccomanda che le donne infette dal virus HIV non allattino per evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

In uno studio non clinico di fertilità e sviluppo embrionale precoce sui ratti, atazanavir ha alterato l'estro senza effetti sull'accoppiamento e la fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri durante i trattamenti contenenti atazanavir (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di atazanavir è stato valutato in terapia di associazione con altri medicinali antiretrovirali in studi clinici controllati, su 1.806 pazienti adulti, trattati con atazanavir 400 mg una volta al giorno (1.151 pazienti, per una durata mediana di 52 settimane e per una durata massima di 152 settimane) o con atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una volta al giorno (655 pazienti, per una durata mediana di 96 settimane e per una durata massima di 108 settimane).

Le reazioni avverse sono risultate coerenti tra i pazienti che assumevano atazanavir 400 mg, una volta al giorno, e i pazienti che assumevano atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg, una volta al giorno, eccetto che per l'ittero e per i livelli elevati di bilirubina totale, riportati più frequentemente con atazanavir più ritonavir.

Tra i pazienti che assumevano atazanavir 400 mg, una volta al giorno, o atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg, una volta al giorno, le uniche reazioni avverse più comunemente riportate, di qualsiasi grado di gravità e considerate potenzialmente correlate ai regimi di trattamento contenenti atazanavir ed uno o più NRTI, sono state nausea (20%), diarrea (10%) ed ittero (13%). Tra i pazienti che hanno assunto atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg, la frequenza di ittero è stata del 19%. Nella maggior parte dei casi, l'ittero è stato riportato entro pochi giorni e fino ad alcuni mesi dall'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante la sorveglianza postmarketing è stato riportato il trattamento della malattia renale cronica in pazienti affetti da HIV con atazanavir, con o senza ritonavir. Un ampio studio osservazionale prospettico ha mostrato una correlazione tra aumento dell'incidenza di malattia renale cronica ed esposizione cumulativa a regimi contenenti atazanavir/ritonavir in pazienti affetti da HIV con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) inizialmente normale. Questa correlazione è stata osservata indipendentemente dall'esposizione a tenofovir disoproxil. Durante l'intera durata del trattamento si deve mantenere un monitoraggio regolare della funzionalità renale dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse per atazanavir è basata sui dati di sicurezza da studi clinici ed esperienza post-marketing. La frequenza è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	non comune: ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	non comune: perdita di peso, aumento di peso, anoressia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	non comune: depressione, disorientamento, ansia, insonnia, disturbi del sonno, sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	comune: cefalea; non comune: neuropatia periferica, sincope, amnesia, capogiri, sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio:</i>	comune: ittero oculare
<i>Patologie cardiache:</i>	non comune: torsioni di punta ^a raro: prolungamento dell'intervallo QTc ^a , edema, palpitazione
<i>Patologie vascolari:</i>	non comune: ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:</i>	non comune: dispnea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	comune: vomito, diarrea, dolore addominale, nausea, dispepsia non comune: pancreatite, gastrite, distensione addominale, stomatite aftosa, flatulenza, bocca secca
<i>Patologie epatobiliari:</i>	comune: ittero; non comune: epatite, colelitiasi ^a , colestasi ^a raro: epatosplenomegalia, colecistite ^a

<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	comune: rash non comune: eritema multiforme ^{a,b} , eruzioni cutanee tossiche ^{a,b} , rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) ^{a,b} , angioedema ^a , orticaria, alopecia, prurito raro: sindrome di Stevens-Johnson ^{a,b} , rash vescicolo-bollosa, eczema, vasodilatazione
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	non comune: atrofia muscolare, artralgia, mialgia raro: miopatia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	non comune: nefrolitiasi ^a , ematuria, proteinuria, pollachiuria, nefrite interstiziale, malattia renale cronica ^a ; raro: dolore renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	non comune: ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	comune: affaticabilità non comune: dolore toracico, malessere, piressia, astenia raro: alterazioni dell'andatura

^a Queste reazioni avverse sono state identificate durante la sorveglianza post-marketing, tuttavia le frequenze sono state stimate tramite un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti ad atazanavir in studi clinici randomizzati controllati o altri studi clinici disponibili (n = 2321).

^b Per maggiori dettagli, vedere Descrizione di eventi avversi selezionati.

Descrizione di eventi avversi selezionati

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono state riportate anchemalattie autoimmuni (come la malattia di Graves e epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso corporeo e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Rash e sindromi associate

I rash sono eruzioni cutanee maculopapulose in genere di intensità da lieve a moderata che si verificano entro le prime 3 settimane dall'inizio della terapia con atazanavir.

In pazienti che assumevano atazanavir sono stati riportati sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche e rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni dei parametri di laboratorio

L'alterazione dei parametri di laboratorio più frequentemente riportata in pazienti sottoposti a regimi terapeutici contenenti atazanavir ed uno o più NRTI, è stata una bilirubinemia totale elevata, riportata soprattutto come aumento della bilirubina indiretta [non coniugata] elevata (87% grado 1, 2, 3 o 4). Un aumento dei valori di bilirubina totale di grado 3 o 4 è stato osservato nel 37% dei pazienti (6% grado 4). Tra i pazienti già sottoposti a precedente terapia antiretrovirale, trattati con atazanavir 300 mg, una volta al giorno e con 100 mg di ritonavir, una volta al giorno, per una durata mediana di 95 settimane, il 53% ha riportato aumenti della bilirubina totale di grado 3-4. Tra i pazienti naive trattati con atazanavir 300 mg una

volta al giorno e con 100 mg di ritonavir una volta al giorno, per una durata mediana di 96 settimane, il 48% ha riportato aumenti della bilirubina totale di grado 3-4 (vedere paragrafo 4.4).

Altre importanti alterazioni dei valori di laboratorio (grado 3 o 4) riportate in $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con regimi terapeutici contenenti atazanavir ed uno o più NRTI, includono: elevata creatinina (7%), elevata alanina aminotransferasi/ transaminasi glutammico-piruvica sierica (ALT/SGPT) (5%), bassi livelli di neutrofili (5%), elevata aspartato aminotransferasi/ transaminasi glutammico ossalacetica sierica (AST/SGOT) (3%) ed elevata lipasi (3%).

Il 2% dei pazienti trattati con atazanavir ha riportato aumenti concomitanti di grado 3-4 di ALT/AST e della bilirubina totale.

Popolazione pediatrica

Nello studio clinico AI424-020, pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 18 anni che hanno ricevuto la formulazione in capsule o polvere orale hanno avuto una durata media di trattamento con atazanavir di 115 settimane. In tale studio, il profilo di sicurezza nel complesso, paragonabile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatriche sono stati riportati sia blocco atrioventricolare asintomatico di primo grado (23%) che di secondo grado (1%). L'alterazione dei parametri di laboratorio riportata più frequentemente nei pazienti pediatriche che ricevevano atazanavir, è stata l'aumento della bilirubina totale ($\geq 2,6$ volte il limite massimo della norma, grado 3-4) nel 45% dei pazienti.

Negli studi clinici AI424-397 e AI424-451, pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 11 anni hanno avuto una durata media di trattamento con atazanavir polvere orale di 80 settimane. Non sono stati riportati decessi. In questi studi il profilo di sicurezza nel complesso era paragonabile a quello osservato in precedenti studi pediatriche e negli adulti. Le alterazioni di laboratorio riportate più frequentemente nei pazienti pediatriche che ricevevano atazanavir polvere orale sono state l'aumento della bilirubina totale ($\geq 2,6$ volte il limite massimo della norma, grado 3-4; 16%) e l'aumento dell'amilasi (grado 3-4; 33%), generalmente di origine non pancreatica. In questi studi gli innalzamenti dei livelli delle ALT sono stati riportati più frequentemente nei pazienti pediatriche rispetto agli adulti.

Altre popolazioni speciali

Pazienti co-infettati con virus dell'epatite B e/o epatite C

Tra i 1.151 pazienti in trattamento con atazanavir 400 mg, una volta al giorno, 177 pazienti erano co-infettati con virus dell'epatite cronica B o C e tra i 655 pazienti in trattamento con atazanavir 300 mg, una volta al giorno, e ritonavir 100 mg, una volta al giorno, 97 erano co-infettati con virus dell'epatite cronica B o C. I pazienti co-infettati sembravano mostrare più facilmente aumento di transaminasi epatiche rispetto a coloro i quali non soffrivano di epatite cronica virale. Non è stata osservata alcuna differenza nella frequenza degli innalzamenti della bilirubina fra questi pazienti e quelli senza epatite virale. La frequenza di epatiti da trattamento o aumenti delle transaminasi nei pazienti co-infettati è stata paragonabile tra i regimi di trattamento contenenti atazanavir e quelli contenenti medicinali di confronto (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

I casi di sovradosaggio acuto con atazanavir nell'uomo sono limitati. Dosi singole fino a 1.200 mg sono state assunte da volontari sani senza effetti indesiderati sintomatici. A dosi elevate che comportano elevate esposizioni al medicinale, possono essere osservati ittero dovuto ad iperbilirubinemia indiretta (non coniugata) (senza alterazioni dei test di funzionalità epatica) o prolungamenti del tratto PR (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Il trattamento del sovradosaggio da atazanavir deve prevedere misure di supporto generale, incluso il controllo dei segni vitali e dell'elettrocardiogramma (ECG) e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Se indicato, l'eliminazione dell'atazanavir non assorbito deve essere raggiunta attraverso l'induzione del vomito o la lavanda gastrica. Per lo stesso scopo può anche essere usata la somministrazione di carbone attivo. Non c'è uno specifico antidoto per il sovradosaggio da atazanavir. Dato che atazanavir è largamente metabolizzato dal fegato ed ampiamente legato alle proteine, è difficile che la dialisi sia utile a rimuoverlo in quantità significative.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi, codice ATC: J05A E08

Meccanismo d'azione

Atazanavir è un azapeptide inibitore delle proteasi HIV-1 (PI). Il composto blocca selettivamente l'elaborazione virus specifica delle proteine virali Gag-Pol nelle cellule infettate dal virus HIV-1, prevenendo così la formazione di virioni maturi e l'infezione di altre cellule.

Attività antivirale *in vitro*

Atazanavir mostra una attività anti HIV-1 (inclusendo tutti i ceppi virali testati) ed una attività anti HIV-2 in colture cellulari.

Resistenza

Pazienti adulti naive al trattamento antiretrovirale

Durante studi clinici su pazienti naive al trattamento antiretrovirale, trattati con atazanavir non potenziato, la sostituzione I50L, a volte in associazione con una modificazione in A71V, rappresenta la sostituzione della resistenza tipica per l'atazanavir. I livelli di resistenza ad atazanavir sono risultati compresi tra 3,5 e 29 volte senza evidenza di resistenza crociata fenotipica ad altri PI. Durante studi clinici su pazienti naive al trattamento antiretrovirale, trattati con atazanavir potenziato, la sostituzione I50L non è emersa in alcun paziente senza sostituzioni PI al basale. La sostituzione N88S è stata osservata raramente in pazienti con fallimento virologico con atazanavir (con o senza ritonavir). Mentre N88S può contribuire alla diminuita suscettibilità all'atazanavir, quando si verifica con altre sostituzioni della proteasi negli studi clinici N88S da sola non sempre provoca resistenza fenotipica all'atazanavir o ha un impatto determinante sull'efficacia clinica.

Tabella 3. Sostituzioni *de novo* nei pazienti naive al trattamento che hanno fallito la terapia con atazanavir + ritonavir (Studio 138, 96 settimane)

Frequenza	sostituzione PI <i>de novo</i> (n= 26) ^a
>20%	nessuno
10-20%	nessuno

^a Numero di pazienti con genotipi accoppiati classificati come fallimenti virologici (HIV RNA \geq 400 copie/ml). La sostituzione M184I/V è emersa rispettivamente in 5/26 pazienti con fallimento virologico trattati con atazanavir/ritonavir e in 7/26 trattati con lopinavir/ritonavir.

Pazienti adulti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale

In pazienti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale, studi 009, 043 e 045, 100 isolati da pazienti designati come fallimenti virologici durante la terapia che comprendeva atazanavir, atazanavir+ritonavir, o atazanavir+ saquinavir, hanno mostrato sviluppo di resistenza all'atazanavir. Dei 60 isolati da pazienti trattati con atazanavir o atazanavir +ritonavir, 18 (30%) hanno mostrato il fenotipo I50L precedentemente descritto in pazientinaive al trattamento. .

Tabella 4. Sostituzioni *de novo* in pazienti sottoposti a precedente trattamento che hanno fallito la terapia con atazanavir + ritonavir (Studio 045, 48 settimane)

Frequenza	Sostituzione PI <i>de novo</i> (n= 35) ^{a,b}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Numero di pazienti con genotipi accoppiati classificati come fallimenti virologici (HIV RNA \geq 400 copie/ml).

^b Dieci pazienti hanno mostrato resistenza fenotipica al basale ad atazanavir + ritonavir (fold change [FC]>5.2). L'FC della suscettibilità nella coltura cellulare relativa al wild-type di riferimento è stata misurata utilizzando PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA) Nello studio 045, su una popolazione sottoposta a precedente trattamento, nessuna delle sostituzioni *de novo* (vedere Tabella 4) è specifica per atazanavir e può riflettere la ricomparsa di una vecchia resistenza ad atazanavir+ritonavir.

La resistenza in pazienti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale si verifica soprattutto per accumulo di sostituzioni di resistenza maggiori e minori, precedentemente descritte, in quanto coinvolte nella resistenza agli inibitori delle proteasi.

Risultati clinici

In pazienti adulti naive al trattamento antiretrovirale

Lo studio 138 è uno studio internazionale randomizzato, in aperto, multicentrico, in pazienti naive al trattamento, che mette a confronto atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg due volte al giorno), ognuno in associazione con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina in dose fissa (300 mg/200 mg compresse, una volta al giorno).

I pazienti trattati con atazanavir/ritonavir hanno mostrato che l'efficacia era simile (non inferiore) a quella osservata nei pazienti trattati con il regime di confronto lopinavir/ritonavir, come dimostrato dalla proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <50 copie/ml, alla 48^o settimana di trattamento (Tabella 5).

L'analisi dei dati durante 96 settimane di trattamento ha dimostrato la durata dell'attività antivirale (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di efficacia nello Studio 138^a

Parametri	Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 440		Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg due volte al giorno) n= 443	
	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96
HIV RNA <50 copie/ml, %				
Tutti i pazienti ^d	78	74	76	68
Differenza stimata [95% CI] ^d	Settimana 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Settimana 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Analisi per protocollo ^e	86 (n= 392 ^f)	91 (n= 352)	89 (n= 372)	89 (n= 331)
Differenza stimata ^e [95% CI]	Settimana 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Settimana 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV RNA <50 copie/ml, % a seconda delle caratteristiche al basale^d				
HIV RNA < 100,000 copie/ml	82 (n= 217)	75 (n= 217)	81 (n= 218)	70 (n= 218)
≥ 100,000 copie/ml	74 (n= 223 ³)	74 (n= 223)	72 (n= 225)	66 (n= 225)
Conta dei CD4 < 50 cell/mm ³	78 (n= 58)	78 (n= 58)	63 (n= 48)	58 (n= 48)
da 50 a <100 cell/mm ³	76 (n= 45)	71 (n= 45)	69 (n= 29)	69 (n= 29)
da 100 a <200 cell/mm ³	75 (n= 106)	71 (n= 106)	78 (n= 134)	70 (n= 134)
≥ 200 cell/mm ³	80 (n= 222)	76 (n= 222)	80 (n= 228)	69 (n= 228)
HIV RNA variazione media dal basale, log₁₀ copie/ml				
Tutti i pazienti	-3,09 (n= 397)	-3,21 (n= 360)	-3,13 (n= 379)	-3,19 (n= 340)
Variazione media dei CD4 dal basale, cell/mm³				
Tutti i pazienti	203 (n= 370)	268 (n= 336)	219 (n= 363)	290 (n= 317)
Variazione media dei CD4 dal basale, cell/mm³ a seconda delle caratteristiche al basale				
HIV RNA <100,000 copie/ml	179 (n= 183)	243 (n= 163)	194 (n= 183)	267 (n= 152)
≥100,000 copie/ml	227 (n= 187)	291 (n= 173)	245 (n= 180)	310 (n= 165)

^a La media della conta delle cellule dei CD4 al basale è stata di 214 cell/mm³ (da 2 a 810 cell/mm³) e il livello plasmatico medio dell'HIV-1 RNA al basale è stato di 4,94 log₁₀ copie/ml (da 2,6 a 5,88 log₁₀ copie/ml).

^b Atazanavir/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta al giorno).

^c Lopinavir/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta al giorno).

^d Analisi Intent-to-treat, con valori mancanti considerati come fallimenti.

^e Analisi per protocollo: escludendo i non-completers e pazienti con deviazioni maggiori dal protocollo.

^f Numero di pazienti valutabili.

Dati sulla eliminazione di ritonavir dal regime di atazanavir potenziato (vedere anche paragrafo 4.4) Studio 136 (INDUMA)

In uno studio comparativo in aperto, randomizzato, in seguito ad una fase di induzione da 26 a 30 settimane con atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg una volta al giorno e due NRTIs, atazanavir depotenziato 400 mg una volta al giorno e due NRTIs somministrati durante una fase di mantenimento di 48 settimane (n= 87) ha evidenziato efficacia antivirale simile rispetto a atazanavir + ritonavir e due NRTIs (n= 85) in soggetti HIV infetti con replicazione virale completamente soppressa, come risulta dalla proporzione di soggetti con HIV RNA < 50 copie/ml: 78% dei soggetti con atazanavir depotenziato e due NRTIs rispetto a 75% con atazanavir + ritonavir e due NRTIs.

Undici soggetti (13%) nel gruppo atazanavir depotenziato e 6 soggetti (7%) nel gruppo atazanavir + ritonavir hanno presentato rebound virologico. Quattro soggetti nel gruppo atazanavir depotenziato e 2 soggetti nel gruppo atazanavir + ritonavir avevano HIV RNA > 500 copie/ml durante la fase di mantenimento. Nessun soggetto in entrambi i gruppi ha mostrato l'emergenza di resistenza agli inibitori della proteasi. La

sostituzione M184V nella trascrittasi inversa, che conferisce resistenza a lamivudina ed emtricitabina, è stata riscontrata in 2 soggetti nel gruppo atazanavir depotenziato ed in 1 soggetto nel gruppo atazanavir + ritonavir.

Si sono verificate meno interruzioni del trattamento nel gruppo atazanavir depotenziato (1 soggetto rispetto a 4 soggetti nel gruppo atazanavir + ritonavir). Si è verificata meno iperbilirubinemia ed ittero nel gruppo atazanavir depotenziato rispetto al gruppo atazanavir + ritonavir (18 e 28 soggetti, rispettivamente).

In pazienti adulti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale

Lo studio 045 è uno studio multicentrico, randomizzato che confronta atazanavir/ritonavir (300/100 mg una volta al giorno) e atazanavir/saquinavir (400/1.200 mg una volta al giorno) a lopinavir+ritonavir (400/100 mg, in associazione a dose fissa, due volte al giorno), ognuno in associazione con tenofovir disoproxil fumarato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8) ed un NRTI, in pazienti in fallimento virologico in due o più precedenti schemi terapeutici contenenti almeno un inibitore delle proteasi, un NRTI e un NNRTI. Per i pazienti randomizzati, il tempo medio della precedente esposizione antiretrovirale è stata di 138 settimane per gli inibitori delle proteasi, 281 settimane per gli NRTI e 85 settimane per gli NNRTI. Al basale, il 34% dei pazienti assumeva un inibitore delle proteasi ed il 60% un NNRTI. Quindici dei 120 pazienti (13%) nel braccio di trattamento con atazanavir+ritonavir e 17 dei 123 pazienti (14%) nel braccio di trattamento con lopinavir+ritonavir avevano 4 o più delle mutazioni da PI L10, M46, I54, V82, I84 e L90. Il 32% dei pazienti dello studio aveva un ceppo virale con meno di 2 mutazioni NRTI.

L'endpoint primario era la differenza tempo-mediata della variazione rispetto al basale nell'HIV-RNA in un periodo di 48 settimane (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati di efficacia alla 48^a settimana e alla 96^a settimana (Studio 045)

Parametro	ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg una volta al giorno) n= 120		LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg due volte al giorno) n= 123		Differenza tempo-mediata ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI ^d]	
	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96
HIV RNA Variazione media dal basale, log₁₀ copie/ml						
Tutti i pazienti	-1,93 (n= 90 ^e)	-2,29 (n= 64)	-1,87 (n= 99)	-2,08 (n= 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV RNA <50 copie/ml, %^f (responder/valutabile)						
Tutti i pazienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
HIV RNA <50 copie/ml in base alle sostituzioni dei PI selezionate al basale,^{f, g} % (responder/valutabile)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
CD4 variazione media dal basale, cell/mm³						
Tutti i pazienti	110 (n= 83)	122 (n= 60)	121 (n= 94)	154 (n= 60)	NA	NA

^a La media della conta delle cellule CD4 al basale era di 337 cellule/mm³ (intervallo: 14-1.543 cellule/mm³) e il livello plasmatico medio di HIV-1 RNA al basale era di 4,4 log₁₀ copie/ml (intervallo: 2,6-5,9 log₁₀ copie/ml).

^b ATV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta la giorno).

^c LPV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta la giorno).

^d Intervallo di confidenza.

^e Numero dei pazienti valutabili.

^f Analisi Intent-to-treat, con valori mancanti considerati come fallimenti. I responders alla terapia con LPV/RTV che hanno completato il trattamento prima della 96^a settimana sono esclusi dall'analisi della 96^a settimana. Le percentuali dei pazienti con HIV RNA <400 copie/ml sono state del 53% e 43% per il braccio ATV/RTV e del 54% e 46% per il braccio LPV/RTV, alle settimane 48 e 96, rispettivamente.

^g Mutazioni selezionate includono ogni variazione alle posizioni L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, and L90 (0-2, 3, 4 o più) al basale.

NA = non applicabile.

Durante 48 settimane di trattamento, le principali variazioni HIV RNA rispetto al basale per atazanavir + ritonavir e lopinavir + ritonavir sono risultate simili (non inferiori). Risultati simili sono stati ottenuti con il metodo di analisi dell'ultima osservazione effettuata (differenza tempo-mediata di 0,11, intervallo di confidenza del 97,5% [-0,15, 0,36]). All'analisi "as-treated", escludendo i pazienti con valori mancanti, le percentuali dei pazienti con HIV-RNA <400 copie/ml (<50 copie/ml) nel braccio atazanavir + ritonavir e in quello lopinavir + ritonavir sono state, rispettivamente, del 55% (40%) e del 56% (46%).

Durante 96 settimane di trattamento, le principali variazioni HIV-RNA rispetto al basale per atazanavir + ritonavir e lopinavir + ritonavir hanno rispettato i criteri di non inferiorità. Risultati simili sono stati ottenuti con il metodo di analisi dell'ultima osservazione effettuata. All'analisi "as-treated", escludendo i pazienti con valori mancanti, le percentuali dei pazienti con HIV-RNA < 400 copie/ml (< 50 copie/ml) nel braccio atazanavir + ritonavir sono state dell'84% (72%) e in quello lopinavir+ ritonavir dell'82% (72%). E' importante notare che al momento delle analisi alla settimana 96, il 48% dei pazienti globali era rimasto nello studio.

Atazanavir + saquinavir ha mostrato di essere inferiore a lopinavir+ritonavir.

Popolazione pediatrica

La valutazione della farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di atazanavir si basa sui dati dello studio clinico multicentrico AI424-020, *open-label*, condotto su pazienti con età compresa tra 3 mesi e 21 anni. In questo studio, nel complesso, 182 pazienti pediatrici (81 non sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale e 101 sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale) hanno ricevuto atazanavir (capsule o polvere orale) una volta al giorno, con o senza ritonavir, in associazione con due NRTI.

I dati clinici derivati da questo studio sono inadeguati a sostenere l'uso di atazanavir (con o senza ritonavir) in bambini di età inferiore ai 6 anni.

I dati di efficacia osservati nei 41 pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni che hanno ricevuto atazanavir capsule con ritonavir, sono riportati nella Tabella 7. Per i pazienti pediatrici naive al trattamento, la conta media delle cellule CD4 al basale è stata di 344 cellule/mm³ (range: da 2 a 800 cellule/mm³) e il valore plasmatico medio al basale di HIV 1 RNA è stato di 4,67 log₁₀ copie/ml (range da 3,70 a 5,00 log₁₀ copie/ml). Per i pazienti pediatrici sottoposti a precedente trattamento, la conta media delle cellule CD4 al basale è stata di 522 cellule/mm³ (range: da 100 a 1157 cellule/mm³) e il valore plasmatico medio al basale di HIV 1 RNA è stato di 4,09 log₁₀ copie/ml (range da 3,28 a 5,00 log₁₀ copie/ml).

Tabella 7: Risultati di efficacia (pazienti pediatrici da 6 anni a meno di 18 anni di età) alla 48a settimana (Studio AI424-020)

Parametri	Pazienti naive al trattamento Atazanavir Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 16	Pazienti sottoposti a precedente trattamento Atazanavir Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 25
HIV RNA <50 copie/ml, %^a		
Tutti i pazienti	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV RNA <400 copie/ml, %^a		
Tutti i pazienti	88 (14/16)	32 (8/25)

CD4 variazione media dal basale, cell/mm ³		
Tutti i pazienti	293 (n= 14 ^d)	229 (n= 14 ^d)
HIV RNA < 50 copie/ml stratificati in base alla presenza al basale di mutazioni per PI ^c % (responder/valutabili ^d)		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

^a Analisi Intent-to-treat, con valori mancanti considerati come fallimenti.

^b Numero dei pazienti valutabili.

^c mutazioni maggiori per PI e L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; mutazioni minori per PI e L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Include pazienti con dati di resistenza al basale.

NA = non applicabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'atazanavir è stata valutata in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV; sono state osservate significative differenze tra i due gruppi. La farmacocinetica dell'atazanavir mostra una disposizione non lineare.

Assorbimento

Su pazienti con infezione da HIV (n = 33 studi combinati), dosi multiple di atazanavir 300 mg, una volta al giorno, con ritonavir 100 mg, una volta al giorno, a stomaco pieno, hanno determinato una media geometrica (CV%) per atazanavir, C_{max} di 4466 (42%) ng/ml, con il tempo della C_{max} di approssimativamente 2,5 ore. La media geometrica (CV%) per atazanavir C_{min} e AUC era 654 (76%) ng/ml e 44185 (51%) ng·h/ml, rispettivamente.

In pazienti HIV infetti (n= 13), dosi multiple di atazanavir 400 mg (senza ritonavir) una volta al giorno, a stomaco pieno, hanno prodotto una media geometrica (CV%) per atazanavir C_{max} di 2298 (71) ng/ml, con un tempo a C_{max} di circa 2.0 ore. La media geometrica (CV%) per atazanavir C_{min} e AUC è stata 120 (109) ng/ml e 14874 (91) ng·h/ml, rispettivamente.

Effetto del cibo

La co-somministrazione di atazanavir e ritonavir con il cibo ottimizza la biodisponibilità di atazanavir. La co-somministrazione di una singola dose di atazanavir 300 mg e una dose di 100 mg di ritonavir con un pasto leggero ha determinato un incremento del 33% dell'AUC e un incremento del 40% sia della C_{max} che della concentrazione di atazanavir nelle 24 ore, rispetto alla somministrazione a digiuno. La co-somministrazione di atazanavir con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha influenzato l'AUC di atazanavir rispetto alla somministrazione a digiuno e la C_{max} era compresa entro l'11% dei valori a digiuno. La concentrazione nelle 24 ore, in seguito ad un pasto ad alto contenuto di grassi è aumentata approssimativamente del 33% a causa di un assorbimento ritardato; la T_{max} mediana è aumentata da 2 a 5 ore. La somministrazione di atazanavir con ritonavir sia con un pasto leggero sia con un pasto ad alto contenuto di grassi, ha determinato una riduzione del coefficiente di variazione dell'AUC e della C_{max} approssimativamente del 25% rispetto allo stato di digiuno. Per aumentare la biodisponibilità e minimizzare la variabilità, atazanavir deve essere assunto con il cibo.

Distribuzione

L'atazanavir è legato approssimativamente per l'86% alle proteine sieriche umane in un intervallo di concentrazioni da 100 a 10.000 ng/ml. L'atazanavir si lega sia alla glicoproteina alfa-1-acida (AAG) sia all'albumina quasi in egual misura (rispettivamente 89% e 86% a 1.000 ng/ml). In uno studio a dosi ripetute su pazienti infettati dal virus HIV con 400 mg di atazanavir, una volta al giorno, con un pasto leggero, per 12 settimane, atazanavir è stato rilevato nel liquido cerebrospinale e nel liquido seminale.

Metabolismo

Studi nell'uomo e studi *in vitro*, usando microsomi epatici umani, hanno dimostrato che l'atazanavir è metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP3A4 a metaboliti ossigenati. I metaboliti sono quindi escreti nella bile sia liberi che glucuronidati. Ulteriori vie metaboliche minori consistono nella N-dealchilazione e nell'idrolisi. Sono stati caratterizzati due metaboliti minori dell'atazanavir nel plasma. Nessun metabolita ha mostrato *in vitro* un'attività antivirale.

Eliminazione

Dopo una singola dose di 400 mg di ¹⁴C-atazanavir, il 79% e il 13% della radioattività totale è stata ritrovata, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. Circa il 20% ed il 7% della dose somministrata è risultata dovuta al medicinale immodificato, rispettivamente nelle feci e nell'urina. L'escrezione urinaria media del medicinale in forma immodificata, è stata del 7% dopo 2 settimane alla dose di 800 mg una volta al giorno. In pazienti adulti infettati dal virus dell'HIV (n= 33, studi combinati) l'emivita media entro gli intervalli di dose per atazanavir, è stata di 12 ore allo stato stazionario, dopo una dose di 300 mg al giorno con ritonavir 100 mg, una volta al giorno assunti con un pasto leggero.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei soggetti sani, l'eliminazione renale dell'atazanavir immodificato è risultata circa del 7% della dose somministrata. Non ci sono dati farmacocinetici disponibili per atazanavir con ritonavir in pazienti con compromissione renale.

Atazanavir (senza ritonavir) è stato studiato in pazienti adulti con compromissione renale grave (n= 20), inclusi quelli in emodialisi, in trattamento con dosi multiple di 400 mg una volta al giorno. Sebbene questo studio presentasse alcuni limiti (non sono state studiate le concentrazioni plasmatiche del farmaco libero), i risultati hanno dimostrato che i parametri farmacocinetici di atazanavir nei pazienti in emodialisi rispetto ai pazienti con funzione renale normale, risultavano diminuiti dal 30% al 50%. Il meccanismo di questa diminuzione non è noto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

Compromissione epatica

L'atazanavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Atazanavir (senza ritonavir) è stato studiato in soggetti adulti con compromissione epatica da moderata a severa (14 soggetti Child-Pugh Classe B e 2 soggetti Child-Pugh Classe C) dopo aver assunto una dose singola di 400 mg. L'AUC_(0-∞) media è stata per il 42% maggiore nei soggetti con funzione epatica compromessa rispetto ai soggetti sani. L'emivita media di atazanavir nei soggetti con funzione epatica compromessa è stata di 12,1 ore rispetto a 6,4 ore nei soggetti sani. Non sono stati studiati gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di atazanavir dopo una dose di 300 mg con ritonavir. Si prevede che le concentrazioni plasmatiche di atazanavir con o senza ritonavir siano e in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

Età/sexo

Uno studio sulla farmacocinetica di atazanavir è stato condotto in 59 soggetti sani di entrambi i sessi (29 giovani, 30 anziani). Non ci sono state differenze clinicamente significative nella farmacocinetica basate sull'età o sul sesso.

Razza

Un'analisi farmacocinetica su una popolazione proveniente dai campioni degli studi clinici di fase II, non ha mostrato effetti dovuti alla razza sulla farmacocinetica dell'atazanavir.

Gravidanza

I dati di farmacocinetica di donne in gravidanza infette da HIV trattate con atazanavir capsule con ritonavir sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8: Farmacocinetica allo stato stazionario di Atazanavir con ritonavir assunti a stomaco pieno in donne in gravidanza infette da HIV

	Atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg		
Parametro Farmacocinetico	2° Trimestre (n= 9)	3° Trimestre (n= 20)	Post-parto ^a (n= 36)
C _{max} ng/mL Media geometrica (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•h/mL Media geometrica (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/mL ^b Media geometrica (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Le concentrazioni di picco di atazanavir e le AUC sono state approssimativamente il 26-40% più alte durante il periodo post-parto (4-12 settimane) rispetto a quelle storicamente osservate nelle pazienti infette da HIV non in gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche minime di atazanavir sono staterisultate approssimativamente 2 volte più alte durante il periodo post-parto concon rispetto a quelle osservate storicamente in pazienti infette da HIV non in gravidanza.

^b C_{min} è la concentrazione 24 ore dopo la dose.

Popolazione pediatrica

C'è una tendenza ad una maggiore clearance nei bambini più piccoli quando normalizzata per il peso corporeo. Come risultato, sono stati osservati rapporti maggiori tra il picco e la concentrazione minima, tuttavia, ai dosaggi raccomandati, ciaspetta che la media geometrica delle esposizioni ad atazanavir (C_{min}, C_{max} ed AUC) nei pazienti pediatrici, sia simile a quella osservata negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità a dosi ripetute, condotti su topi, ratti e cani, gli effetti relativi all'atazanavir sono stati generalmente a carico del fegato e hanno incluso incrementi da minimi a lievi dei livelli di bilirubina sierica e degli enzimi epatici, vacuolizzazione ed ipertrofia epatocellulare, così come necrosi di singole cellule epatiche solo nelle femmine di topo. L'esposizione sistemica di atazanavir in topi (maschi), ratti e cani a dosi associate ad alterazioni epatiche è stata almeno uguale a quella osservata nell'uomo dopo somministrazione della dose di 400 mg una volta al giorno. Nelle femmine di topo, l'esposizione all'atazanavir che ha prodotto necrosi di singole cellule, è stata 12 volte maggiore dell'esposizione che si ha nell'uomo alla dose di 400 mg una volta al giorno. Nei ratti, ma non nei topi e nei cani, la colesterolemia e la glicemia sono risultate aumentate in misura minima o lieve.

Nel corso di studi *in vitro*, una proteina clonata che forma i canali del potassio nel tessuto cardiaco umano (hERG) è risultata inibita del 15% ad una concentrazione di atazanavir (30 µM) corrispondente a 30 volte la concentrazione di farmaco libero alla C_{max} nell'uomo. In uno studio su fibre di Purkinje di coniglio, concentrazioni simili di atazanavir hanno aumentato del 13% la durata del potenziale d'azione (APD₉₀). Variazioni elettrocardiografiche (bradicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo PR, prolungamento dell'intervallo QT e prolungamento del complesso QRS) sono state osservate nei cani, solo in uno studio iniziale di tossicità orale, della durata di 2 settimane. Successivi studi di tossicità orale di 9 mesi sui cani non hanno mostrato variazioni elettrocardiografiche correlate al farmaco. La rilevanza clinica di questi dati non clinici non è nota. Gli effetti cardiaci potenziali di questo prodotto sull'uomo non possono essere stabiliti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei casi di sovradosaggio deve essere considerata la possibilità di un prolungamento dell'intervallo PR (vedere paragrafo 4.9).

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel ratto, l'atazanavir ha alterato il ciclo estrale senza effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità. Non sono stati osservati effetti teratogenici nei ratti o nei conigli a dosi tossiche per la madre. Nelle femmine di coniglio gravide, sono state osservate lesioni macroscopiche dello stomaco e dell'intestino nell'animale morto o moribondo. A dosi di 2 e 4 volte la dose massima somministrata nello studio di sviluppo definitivo dell'embrione. Nella valutazione pre- e postnatale dello sviluppo nei ratti, l'atazanavir ha determinato una diminuzione transitoria del peso corporeo nella prole a dosi tossiche per la madre. L'esposizione sistemica all'atazanavir a dosi che sono risultate tossiche per la madre è stata almeno uguale o leggermente superiore di quella osservata nell'uomo alla dose di 400 mg una volta al giorno.

L'atazanavir è risultato negativo in un test di mutazione inversa di Ames ma ha indotto aberrazioni cromosomiche *in vitro* sia in assenza e che in presenza di attivazione metabolica. In studi *in vivo* nei ratti, atazanavir non ha indotto formazione di micronuclei nel midollo osseo, danno al DNA nel duodeno (comet test) o riparazioni non previste del DNA nel fegato a concentrazioni plasmatiche e tissutali superiori a quelle risultate clastogeniche *in vitro*.

In studi a lungo termine di cancerogenicità dell'atazanavir in topi e ratti, è stata osservata un'aumentata incidenza di adenomi epatici benigni solo nei topi femmina. L'aumentata incidenza degli adenomi epatici benigni nei topi femmina era probabilmente secondaria ai cambiamenti citotossici epatici manifestati da necrosi nelle singole cellule ed è considerata non avere rilevanza per l'uomo alle dosi terapeutiche previste. Non ci sono evidenze di oncogenesi in topi maschi o ratti.

Atazanavir ha aumentato l'opacità della cornea bovina in uno studio *in vitro* sull'irritazione oculare, indicando che potrebbe essere un irritante oculare in caso di contatto diretto con l'occhio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Crospovidone
Magnesio stearato

Cappuccio dell'involucro della capsula da 150 mg

Ferro ossido rosso (E172)
Titanio biossido (E171)
Blu patentato V (E131)
Gelatina

Corpo dell'involucro della capsula da 150 mg

Titanio biossido (E171)
Blu patentato V (E131)
Gelatina

Cappuccio dell'involucro della capsula da 200 mg

Titanio biossido (E171)
Carminio d'indaco (E132)
Gelatina

Corpo dell'involucro della capsula da 200 mg

Ferro ossido giallo (E172)
Titanio biossido (E171)
Blu patentato V (E131)
Gelatina

Cappuccio dell'involucro della capsula da 300 mg

Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)

Titanio biossido (E171)
Gelatina

Corpo dell'involucro della capsula da 300 mg

Ferro ossido rosso (E172)
Titanio biossido (E171)
Blu patentato V (E131)
Gelatina

Inchiostro da stampa

Gomma lacca
Propilen-glicole
Soluzione ammoniacale concentrata
Ferro ossido nero (E172)
Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Per i flaconi: usare entro 90 giorni dalla prima apertura

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

150 mg

OPA/alluminio/PVC - Blister di alluminio contenenti 60 capsule, 60 x 1 (dose unitaria).
Blister PVC/PVDC/Alluminio contenenti 60 capsule, 60 x 1 (dose unitaria) capsule
Flacone di HDPE con tappo a vite di polipropilene contenente 60 capsule.

200 mg

OPA/alluminio/PVC - Blister di alluminio contenenti 60 capsule, 60 x 1 (dose unitaria).
Blister PVC/PVDC/Alluminio contenenti 30 capsule, 60 capsule, 60 x 1 (dose unitaria) capsule
Flacone di HDPE con tappo a vite di polipropilene contenente 60 capsule.

300 mg

OPA/alluminio/PVC - Blister di alluminio contenenti 30 capsule, 30 x 1 (dose unitaria).
Blister PVC/PVDC/Alluminio contenenti 30 capsule, 30 x 1 (dose unitaria) capsule
Flacone di HDPE con tappo a vite di polipropilene contenente 30, 90 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/003
EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/006
EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungheria

McDermott Laboratories Limited ragione sociale Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7., della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide
atazanavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide.
Capsule rigide 60 x 1.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le capsule devono essere deglutite intere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/001
EU/1/16/1091/002
EU/1/16/1091/011
EU/1/16/1091/012

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D che riporta l'identificativo univoco.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide
atazanavir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLACONE PER CAPSULE RIGIDE DA 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le capsule devono essere deglutite intere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto: usare entro 90 giorni
Data della apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D che riporta l'identificativo univoco.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE PER CAPSULE RIGIDE DA 150 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto: usare entro 90 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA DEL BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 200 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 200 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide.
60 capsule rigide.
Capsule rigide 60 x 1.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le capsule devono essere deglutite intere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/004
EU/1/16/1091/005
EU/1/16/1091/013
EU/1/16/1091/014
EU/1/16/1091/015

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D che riporta l'identificativo univoco.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 200 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide
atazanavir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLACONE PER CAPSULE RIGIDE DA 200 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le capsule devono essere deglutite intere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto: usare entro 90 giorni
Data della apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D che riporta l'identificativo univoco.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE PER CAPSULE RIGIDE DA 200 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene 200 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto: usare entro 90 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELLA SCATOLA DEL BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 300 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide
atazanavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 300 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio
Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide.
Capsule rigide 30 x 1.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le capsule devono essere deglutite intere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/007
EU/1/16/1091/008
EU/1/16/1091/016
EU/1/16/1091/017

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D che riporta l'identificativo univoco.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP
BLISTER PER CAPSULE RIGIDE DA 300 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide
atazanavir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLACONE PER CAPSULE RIGIDE DA 300mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 300mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene 300mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide.
90 capsule rigide.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le capsule devono essere deglutite intere. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto: usare entro 90 giorni
Data della apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Atazanavir Mylan 300mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

Codice a barre 2D che riporta l'identificativo univoco.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC:
SN:

NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE PER CAPSULE RIGIDE DA 300 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide
atazanavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula rigida contiene 300 mg di atazanavir (come solfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide.
90 capsule rigide.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale. Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Una volta aperto: usare entro 90 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.A.S.
117 Allee des Parcs
Saint-Priest
69800
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1091/009
EU/1/16/1091/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Atazanavir Mylan 150mg capsule rigide
Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide
Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide

atazanavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Atazanavir Mylan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Atazanavir Mylan
3. Come prendere Atazanavir Mylan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Atazanavir Mylan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Atazanavir Mylan e a cosa serve

Atazanavir Mylan è un medicinale antivirale (o antiretrovirale). Appartiene ad un gruppo denominato *inibitori delle proteasi*. Questi medicinali controllano l'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) bloccando una proteina di cui l'HIV necessita per replicarsi. Questi medicinali agiscono riducendo la quantità di virus HIV nell'organismo, e questo porta al rafforzamento del sistema immunitario. In questo modo Atazanavir Mylan riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.

Atazanavir Mylan capsule può essere usato sia dagli adulti che dai bambini di età pari o superiore a 6 anni. Il medico le ha prescritto Atazanavir Mylan perché è affetto dal virus HIV che causa la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS). Normalmente è utilizzato in associazione con altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei quali associazioni di questi medicinali con Atazanavir Mylan è migliore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Atazanavir Mylan

Non prenda Atazanavir Mylan

- **se è allergico** ad atazanavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **se ha problemi al fegato da moderati a gravi.** Il medico valuterà la gravità del disturbo al fegato prima di decidere se può prendere Atazanavir Mylan.
- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali e Atazanavir Mylan*
 - rifampicina, un antibiotico per il trattamento della tubercolosi
 - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per il trattamento dei sintomi di allergia, questi medicinali possono essere dispensati senza prescrizione); cisapride (usato per il trattamento del reflusso gastrico, a volte definito bruciore allo stomaco); pimizide (usato per il trattamento della schizofrenia); chinidina o bepridil (utilizzati per correggere il ritmo cardiaco); ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (usati per il trattamento delle cefalee); alfuzosina (usata per trattare l'ipertrofia prostatica).
- quetiapina (usata per trattare la schizofrenia, il disturbo bipolare ed il disturbo depressivo maggiore)

lurasidone (usato per trattare la schizofrenia).

- medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, una preparazione a base di piante medicinali)
- triazolam e midazolam orale (da prendere per bocca) (usato per aiutarla a dormire e/o per ridurre l'ansia).
- simvastatina e lovastatina (usati per abbassare il livello di colesterolo nel sangue).
- medicinali che contengono grazoprevir, inclusa la combinazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C)

Non prenda sildenafil con Atazanavir Mylan quando sildenafil è usato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare. Sildenafil è usato anche per il trattamento della disfunzione erettile. Informi il medico se sta usando sildenafil per il trattamento della disfunzione erettile.

Parli immediatamente con il medico se si trova in una di tali condizioni.

Avvertenze e precauzioni

Atazanavir Mylan non è una cura per l'infezione da HIV. Può continuare a sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Alcune persone possono richiedere una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di Atazanavir Mylan. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Atazanavir Mylan, si accerti che il medico sappia:

- se soffre di epatite B o C
- se sviluppa segni o sintomi di calcoli biliari (dolore nella parte destra dello stomaco)
- se soffre di emofilia di tipo A o B
- se è in emodialisi

Atazanavir può influenzare la funzionalità dei reni.

In pazienti che prendevano Atazanavir Mylan sono stati riportati calcoli renali. Se sviluppa segni o sintomi di calcoli renali (dolore al fianco, sangue nelle urine, dolore nell'urinare), informi immediatamente il medico.

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che potrebbero essersi verificate senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il medico immediatamente. Oltre alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche malattie autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario colpisce il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

In pazienti che assumevano Atazanavir Mylan si è verificata iperbilirubinemia (un aumento del livello di bilirubina nel sangue). I segni possono essere un leggero ingiallimento della pelle e degli occhi. Si rivolga al medico se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

In pazienti che assumevano Atazanavir Mylan è stato riportato rash cutaneo grave, inclusa sindrome di Stevens-Johnson. Se dovesse svilupparsi rash, informi il medico immediatamente.

Si rivolga al medico se nota un cambiamento nel battito del cuore (cambiamenti del ritmo cardiaco).

I bambini che ricevono Atazanavir Mylan possono aver bisogno di monitoraggio cardiaco e questo sarà stabilito dal pediatra.

Bambini

Non dia questo medicinale a bambini più piccoli di 3 mesi di età e che pesino meno di 5 kg. L'uso di atazanavir in bambini di età inferiore a 3 mesi e che pesino meno di 5 kg non è stato studiato a causa del rischio di complicazioni serie.

Altri medicinali e Atazanavir Mylan

Non deve prendere Atazanavir Mylan con alcuni medicinali. Tali medicinali sono elencati nel paragrafo Non prenda Atazanavir Mylan, all'inizio della Sezione 2.

Ci sono altri medicinali che non può prendere con Atazanavir Mylan. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Soprattutto, è importante citare i seguenti:

- altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV (es. indinavir, nevirapina ed efavirenz)
- boceprevir (usato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con Atazanavir Mylan per prevenire la gravidanza, sia certa di prenderli esattamente come indicato dal medico e non dimentichi alcuna dose
- qualsiasi medicinale usato per trattare i disturbi correlati all'acidità gastrica (per es.: antiacidi da prendere un'ora prima di prendere Atazanavir Mylan o 2 ore dopo avere preso Atazanavir Mylan, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- warfarin (anticoagulante, usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore).

Alcuni medicinali possono interagire con ritonavir, un medicinale che viene assunto con Atazanavir Mylan. E' importante che informi il medico se sta assumendo fluticasone o budesonide (somministrati per via nasale o inalati per il trattamento di sintomi allergici o asma).

Atazanavir Mylan con cibi e bevande

È importante che prenda Atazanavir Mylan con il cibo (un pasto o uno spuntino sostanzioso) poiché questo aiuta l'assorbimento del medicinale.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Atazanavir, il principio attivo di Atazanavir Mylan, è escreto nel latte materno. Le pazienti non devono allattare con latte

materno mentre assumono Atazanavir Mylan. Si raccomanda che le donne infette dall'HIV non allattino con latte materno poiché il virus può essere trasmesso attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se ha sensazione di capogiro o stordimento, non guidi o usi macchinari e contatti immediatamente il medico.

Atazanavir Mylan contiene lattosio.

Se è stato informato dal medico di una sua eventuale intolleranza ad alcuni zuccheri (per es.: lattosio), lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Atazanavir Mylan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. In questo modo, è sicuro che il medicinale sarà pienamente efficace e ridurrà il rischio di sviluppare resistenza del virus al trattamento.

La dose raccomandata di Atazanavir Mylan capsule per gli adulti è di 300 mg una volta al giorno con 100 mg di ritonavir, una volta al giorno, assunta con il cibo, in associazione con altri medicinali anti-HIV. Il medico può aggiustare la dose di Atazanavir Mylan in base alla sua terapia anti-HIV.

Per i bambini (da 6 anni a meno di 18 anni di età), il pediatra stabilirà la dose giusta in base al peso del bambino. La dose di Atazanavir Mylan capsule nei bambini è calcolata in base al peso corporeo ed è assunta una volta al giorno con il cibo e 100 mg di ritonavir, come di seguito indicato:

Peso corporeo (kg)	Dose di Atazanavir Mylan una volta al giorno (mg)	Dosedì Ritonavir* una volta al giorno (mg)
da 15 a meno di 35	200	100
35	300	100

*Possono essere utilizzati Ritonavir capsule, compresse o soluzione orale.

Atazanavir è inoltre disponibile in altre formulazioni per l'uso nei bambini che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg. Si suggerisce di passare dall'altra formulazione di atazanavir a atazanavir capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

Nel passaggio tra la polvere orale e le capsule si può verificare una modifica del dosaggio. Il medico deciderà la dose giusta in base al peso del bambino.

Non ci sono dosaggi raccomandati di Atazanavir Mylan per i pazienti pediatrici con meno di 3 mesi.

Prenda Atazanavir Mylan capsule con il cibo (un pasto o uno spuntino sostanzioso). Deglutisca le capsule intere. **Non apra le capsule.**

Se prende più Atazanavir Mylan di quanto deve

Se lei o il bambino prende un dosaggio troppo alto di Atazanavir Mylan si può verificare ingiallimento della pelle e/o degli occhi (ittero) e battito cardiaco irregolare (prolungamento dell'intervallo QTc).

Se accidentalmente prende più capsule di Atazanavir Mylan di quelle prescritte dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

Se dimentica di prendere Atazanavir Mylan

Se dimentica di assumere una dose, prenda la dose dimenticata appena possibile con del cibo ed in seguito assuma la dose successiva all'orario stabilito. Tuttavia se l'ora della dose successiva è vicina, non assuma la dose dimenticata. Aspetti e prenda solo la dose successiva all'orario stabilito. **Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

Se interrompe il trattamento con Atazanavir Mylan

Non interrompa il trattamento con Atazanavir Mylan prima di averne parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Quando si è in trattamento per l'infezione da HIV non è sempre facile dire quali effetti indesiderati siano causati da atazanavir, da altri medicinali che prende o dall'infezione da HIV stessa. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e, nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Informi immediatamente il medico se sviluppa qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati seri:

- E' stato riportato arrossamento della pelle, prurito che occasionalmente può essere grave. L'arrossamento solitamente scompare entro 2 settimane senza nessuna modifica al trattamento con Atazanavir Mylan. Si può sviluppare arrossamento grave in associazione con altri sintomi che possono essere gravi. Smetta di prendere Atazanavir Mylan ed informi immediatamente il medico se sviluppa arrossamento grave o arrossamento con sintomi simil-influenzali, vesciche, febbre, piaghe sulla bocca, dolore muscolare o delle articolazioni, gonfiore della faccia, infiammazione dell'occhio che causa rossore (congiuntivite), masse dolorose, calde o rosse (noduli).
- E' stato comunemente riportato ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi causata da alti livelli di bilirubina nel sangue. Questo effetto indesiderato solitamente non è pericoloso negli adulti e lattanti di età superiore a 3 mesi; ma può essere il sintomo di un problema serio. Informi il medico immediatamente se la pelle o la parte bianca degli occhi ingialliscono.
- Si possono occasionalmente verificare cambi nel modo in cui batte il cuore (modifiche del ritmo cardiaco). Informi immediatamente il medico se avverte vertigini, se si sente stordito o se sviene improvvisamente. Questi possono essere sintomi di un problema cardiaco grave.
- Si possono verificare non comunemente problemi al fegato. Il medico dovrebbe eseguire esami del sangue prima e durante il trattamento con questo medicinale. Se ha problemi al fegato, inclusa l'infezione da epatite B o C, può avvertire un peggioramento dei problemi al fegato. Informi immediatamente il medico se osserva urine scure (colore del the), prurito, ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, dolore intorno allo stomaco, feci pallide o nausea.
- In persone che prendono Atazanavir Mylan si verificano non comunemente problemi di calcoli biliari. Sintomi di calcoli biliari possono includere dolore nella parte alta destra o centrale dello stomaco, nausea, vomito, febbre o ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.
- Atazanavir può influenzare la funzionalità dei reni.
- In persone che prendono Atazanavir Mylan si verificano non comunemente calcoli renali. Informi immediatamente il medico se osserva sintomi di calcoli renali che includono dolore nella parte bassa della schiena o dello stomaco, sangue nelle urine o dolore nell'urinare.

Altri effetti indesiderati riportati per i pazienti trattati con Atazanavir Mylan sono i seguenti:

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- cefalea
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- affaticamento (stanchezza estrema)

Non comune (può interessare fino ad 1 persona su 100)

- neuropatia periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- ipersensibilità (reazione allergica)
- astenia (stanchezza o debolezza inusuale)
- diminuzione di peso, aumento di peso, anoressia (perdita dell'appetito), aumento dell'appetito
- depressione, ansia, disturbi del sonno

- disorientamento, amnesia (perdita di memoria), vertigini, sonnolenza, sogni anormali.
- sincope (svenimento), ipertensione (pressione sanguigna alta)
- dispnea (fiato corto)
- pancreatite (infiammazione del pancreas), gastrite (infiammazione dello stomaco), stomatite aftosa (ulcere della bocca e infiammazioni del cavo orale), disgeusia (alterazione del gusto), flatulenza (gas intestinali), bocca secca, distensione addominale
- angioedema (gonfiore grave della pelle e di altri tessuti, più frequentemente labbra e occhi)
- alopecia (perdita o assottigliamento inusuale dei capelli), prurito
- atrofia muscolare (riduzione della massa muscolare), artralgia (dolore alle articolazioni), mialgia (dolore muscolare)
- nefrite interstiziale (infiammazione del rene), ematuria (sangue nelle urine), proteinuria (eccesso di proteine nelle urine), pollachiuria (aumento della frequenza urinaria)
- ginecomastia (ingrossamento del seno negli uomini)
- dolore toracico, malessere (sensazione di malessere generale), febbre
- insonnia (difficoltà ad addormentarsi)

Raro (può interessare fino ad 1 persona su 1000)

- disturbi dell'andatura (modo di camminare anormale)
- edema (gonfiore)
- epato-splenomegalia (ingrossamento del fegato e della milza)
- miopatia (dolore muscolare, debolezza muscolare da affaticamento non causata da esercizio fisico)
- dolore renale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Atazanavir Mylan

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta, sulla scatola o sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per i flaconi: una volta aperti, usare entro 90 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Atazanavir Mylan

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide

- Il principio attivo è atazanavir. Ogni capsula contiene 150 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2, 'Atazanavir Mylan contiene lattosio'), crosprovidone, magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro da stampa contengono ossido di ferro rosso (E172), titanio biossido (E171), blu patentato V (E131), gelatina,

gomma lacca, propilen-glicole, soluzione ammoniacale concentrata, ossido di ferro nero (E172), potassio idrossido.

Atazanavir Mylan 200 mg capsule rigide

- Il principio attivo è atazanavir. Ogni capsula contiene 200 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2, 'Atazanavir Mylan contiene lattosio'), crospovidone, magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro da stampa contengono titanio biossido (E171), carminio d'indaco (E132), ossido di ferro rosso (E172), blu patentato V (E131), gelatina, gomma lacca, propilen-glicole, soluzione ammoniacale concentrata, ossido di ferro nero (E172), potassio idrossido.

Atazanavir Mylan 300 mg capsule rigide

- Il principio attivo è atazanavir. Ogni capsula contiene 300 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro da stampa contengono ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), titanio biossido (E171), blu patentato V (E131), gelatina, gomma lacca, propilen-glicole, soluzione ammoniacale concentrata, ossido di ferro nero (E172), potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Atazanavir Mylan e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Atazanavir Mylan 150 mg sono capsule opache, color acquamarina e blu, con la scritta "MYLAN" sopra "AR150" in inchiostro nero sul cappuccio e sul corpo.

Le capsule rigide di Atazanavir Mylan 200 mg sono capsule opache, color blu e acquamarina, con la scritta "MYLAN" sopra "AR200" in inchiostro nero sul cappuccio e sul corpo.

Le capsule rigide di Atazanavir Mylan 300 mg sono capsule opache, color rosso e acquamarina, con la scritta "MYLAN" sopra "AR300" in inchiostro nero sul cappuccio e sul corpo.

Atazanavir Mylan 150 mg capsule rigide

Questo medicinale è fornito in blister contenenti 60 o 60 x 1 (dose unitaria) capsule o in flaconi contenenti 60 capsule rigide.

Atazanavir 200 mg capsule rigide

Questo medicinale è fornito in blister contenenti 30, 60 o 60 x 1 (dose unitaria) capsule o in flaconi contenenti 60 capsule rigide.

Atazanavir 300 mg capsule rigide

Questo medicinale è fornito in blister contenenti 30 o 30 x 1 (dose unitaria) capsule o in flaconi contenenti 30 o 90 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan S.A.S., 117 Allee des Parcs, Saint-Priest, 69800, Francia

Produttore

McDermott Laboratories ragione sociale Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanda

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900 Ungheria

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan AB
Tlf: +46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: +49-(0) 6172 888 01

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland
Tel: +353 (0) 87 1694982

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD KftTel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan B.V.
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750
(Sverige)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel: +48 22 564 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: +351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 85

Ísland

Mylan AB
Tel: +46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija

BGP Products SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.