

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin
Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin
Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

150 mg kapsuli

Kull kapsula fiha 150 mg atazanavir (bħala sulfat).

200 mg kapsuli

Kull kapsula fiha 200 mg atazanavir (bħala sulfat).

300 mg kapsuli

Kull kapsula fiha 300 mg atazanavir (bħala sulfat).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kapsuli ta' 150 mg

Kull kapsula fiha 84 mg ta' lactose monohydrate.

Kapsuli ta' 200 mg

Kull kapsula fiha 112 mg ta' lactose monohydrate.

Kapsuli ta' 300 mg

Kull kapsula fiha 168 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsuli ibsin

Kapsuli ta' 150 mg

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ta' lewn aħdar-blu u blu, b'qoxra iebsa opaka mimlija bi trab minn abjad sa isfar ċar, u fihom tul ta' madwar 19.3 mm. Il-kapsuli huma stampati b'mod assjali b'MYLAN fuq 'AR150' b'linka sewda fuq l-għatu u fuq il-korp.

Kapsuli ta' 200 mg

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ta' lewn blu u aħdar-blu, b'qoxra iebsa opaka mimlija bi trab minn abjad sa isfar ċar, u fihom tul ta' madwar 21.4 mm. Il-kapsuli huma stampati b'mod assjali b'MYLAN fuq 'AR200' b'linka sewda fuq l-għatu u fuq il-korp.

Kapsuli ta' 300 mg

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ta' lewn aħmar u aħdar-blu, b'qoxra iebsa opaka mimlija bi trab minn abjad sa isfar ċar, u fihom tul ta' madwar 23.5 mm. Il-kapsuli huma stampati b'mod assjali b'MYLAN fuq 'AR300' b'linka sewda fuq l-ġhatu u fuq il-korp.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1. Indikazzjonijiet terapewtiċi

Atazanavir Mylan, li jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa indikat bħala kura lil pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom 6 snin jew aktar infettati b'HIV-1 flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra (ara sezzjoni 4.2).

Skont tagħrif viroloġiku u kliniku minn pazjenti adulti, m'hu mistenni ebda benefiċċju f'pazjenti b'razez reżistenti għall-inibituri ta' protease multipliċi (≥ 4 mutazzjonijiet PI). L-għażla ta' Atazanavir Mylan f'pazjenti adulti u pedjatriċi li diġà ħadu l-kura għandha tkun ibbażata fuq il-prova tar-reżistenza virali tal-individwu u l-istorja tal-kura kollha li diġà ħa l-pazjent (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tibda tingħata minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni HIV.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' atazanavir hija ta' 300 mg darba kuljum flimkien ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel. Ritonavir jingħata biex isaħħaħ il-qawwa farmakokinetika ta' atazanavir (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). (Ara wkoll sezzjoni 4.4 L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi)

Pazjenti pedjatriċi (minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 15 kg):

Id-doża ta' kapsuli ta' atazanavir għal pazjenti pedjatriċi hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem kif jidher f'Tabella 1 u m'għandhiex taqbeż id-doża rakkomandata tal-adulti. Il-kapsuli ta' Atazanavir Mylan għandhom jittieħdu flimkien ma' ritonavir u jridu jittieħdu mal-ikel.

Tabella 1: Doża għal pazjenti pedjatriċi (minn 6 sa inqas minn 18-il sena u jiżnu mill-inqas 15 kg) għal kapsuli Atazanavir Mylan ma' ritonavir

| Piż tal-Ġisem (kg) | Atazanavir Mylan darba kuljum | doża ta' ritonavir darba kuljum ^a |
|--------------------------|-------------------------------|--|
| minn 15 sa inqas minn 35 | 200 mg | 100 mg ^b |
| mill-inqas 35 | 300 mg | 100 mg |

^a Kapsuli, pilloli jew soluzzjoni orali ta' ritonavir.

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg): Formulazzjonijiet oħra ta' din il-mediċina tista tkun disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal formulazzjonijiet alternattivi). Il-qlib għall-kapsuli minn formulazzjonijiet alternattivi huwa mhegġeġ malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Fit-tranzizzjoni bejn il-formulazzjonijiet, jaf tkun meħtieġa bidla fid-doża. Ikkonsulta t-tabella tad-dożage għall-formulazzjoni speċifika (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-dożaġġ. Atazanavir Mylan b'ritonavir mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkun fuq l-emodjalisi (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Atazanavir ma' ritonavir ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Atazanavir Mylan ma' ritonavir għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Atazanavir Mylan ma' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn moderat għal sever (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Fil-każ li ritonavir jiġi rtirat mill-iskeda inizjali rakkomandata msahha b'ritonavir (ara sezzjoni 4.4), atazanavir mhux imsahha ikun jista' jinżamm f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif f'doża ta' 400 mg u f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat b'doża mnaqqa ta' 300 mg darba kuljum mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Atazanavir mhux imsahha ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever.

Tqala u wara t-twelid

Matul it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala:

Atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg jista' ma jipprovdix espożizzjoni biżżejjed għal atazanavir, b'mod speċjali meta l-attività ta' atazanavir tar-reġimen kollu tkun tista' tiġi kompromessa minhabba reżistenza għall-medicina. Minhabba li hemm dejta limitata disponibbli u minhabba varjabilita' bejn pazjent u ieħor matul it-tqala, il-Monitoraġġ Terapewtiku tal-Medicina (TDM) jista' jiġi kkunsidrat sabiex tkun żgurata espożizzjoni adegwata.

Ir-riskju ta' aktar tnaqqis fl-espożizzjoni ta' atazanavir huwa mistenni meta atazanavir jingħata ma' prodotti medicinali magħrufin li jnaqqsu l-espożizzjoni tiegħu (eż. tenofovir disoproxil jew antagonisti tar-riċettur ta' H₂).

- Jekk ikun meħtieġ tenofovir disoproxil jew antagonista ta' riċettur ta' H₂, tista' tiġi kkunsidrata zieda fid-doża ta' atazanavir 400 mg ma' ritonavir 100 mg b'TDM (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.2).
- Huwa rakkomandat li jintuża atazanavir ma' ritonavir għal pazjenti tqal li jkun qegħdin jirċievu kemm tenofovir disoproxil kif ukoll antagonista tar-riċettur H₂.

(Ara sezzjoni 4.4 L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi)

Fiż-żmien ta' wara t-twelid:

Wara tnaqqis possibbli fl-espożizzjoni ta' atazanavir matul it-tieni u t-tielet trimestru, l-espożizzjonijiet ta' atazanavir jistgħu jiżdiedu matul l-ewwel xahrejn ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.2). Għaldaqstant, pazjenti li jkun għadhom kif welldu għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi.

Matul dan il-perjodu, pazjenti li jkun għadhom kif welldu għandhom isegwu l-istess rakkomandazzjoni tad-doża bħal għal pazjenti mhux tqal, inkluż il-ko-amministrazzjoni ta' prodotti medicinali magħrufin li jaffettwaw l-espożizzjoni għal atazanavir (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti pedjatriċi (li għandhom inqas minn 3 xhur)

Atazanavir Mylan m'għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur minhabba thassib relatat mas-sigurtà speċjalment meta jitqies ir-riskju potenzjali ta' kernicterus.

Metodu ta' kif għandu jingħata:

Għal użu orali. Il-pazjent irid jibla' l-kapsuli shaħ.

4.3. Kontraindikazzjonijiet

Ipersensittività għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkat fit-taqsimi 6.1.

Atazanavir Mylan huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2). Atazanavir Mylan ma' ritonavir huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

L-ghoti flimkien ma' simvastatin jew lovastatin (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni ta' rifampicin (ara sezzjoni 4.5).

Il-kombinazzjoni tal-inibitur PDE5 sildenafil meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari (PAH - pulmonary arterial hypertension) biss (ara sezzjoni 4.5). Għal għoti flimkien ta' sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettili, ara s-sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

L-ghoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' isoform CYP3A4 ta' cytochrome P450 u li għandhom meded terapewtiċi doġoq (eż., quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħtija mill-ħalq (għal midazolam parenterali, ara sezzjoni 4.5), u ergot alkaloids, b'mod partikolari ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine) (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' prodotti li għandhom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Filwaqt li sopressjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva għet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

L-użu ta' atazanavir flimkien ma' ritonavir f'doži ta' iktar minn 100 mg darba kuljum ma għex evalwat klinikament. L-użu ta' doži oghla ta' ritonavir jista' jbidel il-profil totali tas-sigurtà ta' atazanavir (effetti kardijaċi, iperbilirubinemja) u għalhekk mhux irrikkmandat li jingħata. Hu biss meta atazanavir ma' ritonavir jingħata flimkien ma' efavirenz, li zieda fid-doża ta' ritonavir għal 200 mg darba kuljum tista' tiġi kkunsidrata. F'dan il-każ, monitoraġġ kliniku mill-qrib hu meħtieġ (ara Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott hawn taħt).

Pazjenti b'kondizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment epatiku

Atazanavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u zidiet fil-konċentrazzjoni tal-plażma għew osservati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atazanavir ma għewx stabbiliti f'pazjenti b'mard tal-fwied preżenti sinifikanti. Pazjenti li jbatu minn epatite kronika B jew Ċ u kkurati b'taħlita ta' terapija antiretrovirali għandhom iktar riskju ta' reazzjonijiet avversi, epatiċi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' taħlita ta' terapija antiretrovirali għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti li diġà jbatu minn mard tal-fwied, inkluż epatite attiva kronika, jista' jkollhom anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied aktar spiss waqt taħlita ta' terapija antiretrovirali u għandhom jiġu ċċekkjati skond il-prattika stabbilita. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-marda tal-fwied qed tiggrava f'dawn il-pazjenti, it-twaqqif jew l-interruzzjoni tal-kura għandu jiġi kkunsidrat.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. Madankollu, Atazanavir Mylan mhuwiex rakkomandat f'pazjenti li jkunu fuq l-omodijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Titwil tal-QT

Fi studji kliniċi ġie osservat titwil mingħajr sintomi fl-intervall ta' PR b'atazanavir. Prodotti mediċinali li huma magħrufa li jikkagunaw titwil ta' PR għandhom jintużaw b'attenzjoni. F'pazjenti li diġà għandhom problemi fit-trasmissjoni (bundle-branch tat-tieni grad jew oġhla, atriju-ventrikulari jew kumpless), Atazanavir Mylan għandu jintuża b'attenzjoni u biss jekk il-vantaġġi huma akbar mir-riskji (ara sezzjoni 5.1). Għandha tingħata attenzjoni partikulari meta Atazanavir Mylan ikun preskritt flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-intervall QT u/jew f'pazjenti li diġà għandhom fatturi ta' riskju (bradikardja, QT kongenitali twila, żbilanċi ta' elettroliti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3)).

Pazjenti li jbatu minn emofilja

Hemm rapporti li pazjenti li jbatu minn emofilja tip A u B li ġew ikkurati b'inibituri ta' proteasi kellhom iktar fsada, inkluż ematomi u emartrosi spontanja fil-ġilda. Xi pazjenti ngħataw fattur VIII addizzjonali. F'iktar minn nofs il-każi rrapportati, il-kura b'inibituri ta' proteasi tkompletat jew reġġet b'diet jekk kienet twaqqfet. Ġiet osservata xi konnessjoni każwali għalkemm ma kienx spjegat kif taħdem. Għalhekk pazjenti li jbatu minn emofilja għandhom jiġu infurmati li jista' jkollhom aktar emorragija.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti daqs b'mod klinikament xieraq.

Minn studji kliniċi sar magħruf li atazanavir (ma' jew mingħajr ritonavir) jikkaguna dislipidemja inqas qawwija minn mediċini li tqabbel magħhom.

Iperbilirubinemja

Kien hemm livelli għolja reversibbli fil-bilirubin indirett (mhux konjugat) assoċjati ma' l-inibizzjoni tal-UDP-glucuronosil transferasi (UGT) f'pazjenti li hađu atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkonidrati, etjologiji alternattivi f'pazjenti li jieħdu Atazanavir Mylan, jekk il-pazjenti jkollhom zieda fit-transaminase tal-fwied assoċjati ma' bilirubin għoli. Tista' tiġi kkunsidrata terapija antiretrovirali oħra minflok Atazanavir Mylan jekk is-suffeġra jew ikterus sklerali ma jkunux aċċettabbli għal pazjent. M'għandiex titnaqqas id-doża ta' atazanavir għax dan jista' jikkaguna nuqqas fl-effett terapewtiku u fl-iżvilupp ta' rezistenza.

Indinavir huwa wkoll assoċjat ma' iperbilirubinemja indiretta (mhux konjugata) minhabba l-inibizzjoni ta' UGT. Taħlita ta' terapija ta' atazanavir u indinavir ma ġietx studjata u l-użu taż-żewġ mediċini flimkien mhux irrikmandat (ara sezzjoni 4.5).

L-irtirar ta' ritonavir biss taħt kundizzjonijiet restrittivi

Il-kura standard rakkomandata hija atazanavir imsaħħa b'ritonavir, li din tiżgura l-aqwa parametri farmakokinetiċi u livell ta' soppressjoni viroloġika.

L-irtirar ta' ritonavir mill-iskeda msahħa ta' atazanavir mhuwiex rakkomandat, iżda jista' jiġi kkunsidrat f'pazjenti adulti fid-doża ta' 400 mg darba kuljum mal-ikel u biss taħt il-kundizzjonijiet restrittivi kombinati li ġejjin:

- nuqqas ta' falliment viroloġiku preċedenti
- taġġbija virali mhux rilevabbli matul is-6 xhur ta' qabel taħt l-iskeda attwali

- razez virali li ma jkunux qed iġorru mutazzjonijiet assoċjati ta' rezistenza għall-HIV (RAMs) għall-iskeda attwali.

Atazanavir mogħti mingħajr ritonavir ma għandux jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jkunu qeġhdin jiġu kkurati bi skeda bażika li jkun fiha tenofovir disoproxil u ma' mediċini konkomitanti oħra li jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' atazanavir (ara sezzjoni 4.5 Fil-każ tal-irtirar ta' ritonavir mill-iskeda rakkomandata msahħa b'atazanavir) jew fil-każ li jiġi pperċepit li l-konformità se tkun diffiċli.

Atazanavir mogħti mingħajr ritonavir ma għandux jintuża fuq pazjenti li jkunu qeġhdin jistennew tarbija peress li dan jista' jwassal għal espożizzjoni subottimali ta' thassib partikolari għall-infezzjoni tal-omm u trażmissjoni vertikali.

Kolelitjaži

Kolelitjaži għet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi wħud kellhom xi kumplikazzjonijiet. Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' kolelitjaži, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

Mard tal-kliewi kroniku

Waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f'pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assoċjazzjoni għet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Nefrolitjaži

Nefrolitjaži għet irrapportata f'pazjenti li kienu qed jirċievu atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Xi pazjenti kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar għal ġestjoni addizzjonali u xi wħud kellhom xi kumplikazzjonijiet. F'xi każijiet, nefrolitjaži kienet assoċjata ma' indeboliment renali akut jew ma' insuffiċjenza renali. Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' nefrolitjaži, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni temporanja jew inkella waqfien tal-kura.

Sindrome ta' riattivazzjoni ta' l-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja gravi meta jkunu qed jieħdu taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tkun ikkaġunata reazzjoni ta' infjammazzjoni għal patoġeni bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali u din tista' tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, tali reazzjonijiet kienu osservati fl-ewwel ġimghat jew xhur minn meta nbdiet il-CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew mikobatteriċi ffukati, u Pneumocystis *jirovecii* pneumonia. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun hemm bżonnha. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jsehħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Ostjonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li hi minn hafna fatturi (inklużi użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oghla), każi ta' ostjonekrosi ġew irrapportati b'mod partikolari f'pazjenti bil-marda ta' l-HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali mħallta (CART). Il-pazjenti għandhom ikunu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà biex jiċcaqilqu.

Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jseħhu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'atazanavir.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindromu ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu atazanavir. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija mis-sinjali u s-sintomi u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Atazanavir għandu jitwaqqaf jekk jiżviluppa raxx sever.

L-aqwa riżultati fil-ġestjoni ta' dawn l-avvenimenti jiġu minn dijanjożi bikrija u interruzzjoni immedjata ta' kwalunkwe medicina sospetta. Jekk il-pazjent ikun żviluppa SJS jew DRESS assoċjati mal-użu ta' atazanavir, atazanavir ma jistax jergax jibda jingħata.

Prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' din il-medicina

Il-kombinazzjoni ta' Atazanavir Mylan ma' atorvastatin mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin ta' Atazanavir Mylan ma' nevirapine jew efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Jekk l-għoti fl-istess ħin ta' Atazanavir Mylan ma' NNRTI ikun meħtieġ, tista' tkun meħtieġa żieda fid-doża kemm ta' Atazanavir Mylan kif ukoll ta' ritonavir għal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' efavirenz b'monitoraġġ kliniku mill-qrib.

Atazanavir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4. L-użu ta' Atazanavir Mylan u mediċinali oħra li jstimulaw CYP3A4 mhux irrikmandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Inibituri PDE5 użati għall-kura ta' disfunzjoni erettili: għandha tingħata attenzjoni partikolari meta jingħataw inibituri-PDE5 (sildenafil, tadalafil, jew vardenafil) b'ricetta ta' tabib għall-kura ta' disfunzjoni erettili f'pazjenti li jirċievu Atazanavir Mylan. L-għoti fl-istess ħin ta' Atazanavir Mylan ma' dawn il-prodotti mediċinali huwa mistenni li jżid sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet tagħhom u jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' PDE5 bħal pressjoni baxxa, tibdil fil-vista u priapismu (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess ħin ta' voriconazole u Atazanavir Mylan ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm stima tal-benefiċċji/riskji ma tkunx tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.

Fil-maġġoranza tal-pazjenti, tnaqqis kemm fl-esponiment għal voriconazole u għal atazanavir huwa mistenni. F'għadd żgħir ta' pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm żieda sinifikattiva fl-esponimenti għal voriconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' Atazanavir Mylan/ritonavir u fluticasone jew glucocorticoids oħra li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhux rakkomandat sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju ta' l-effetti sistematiċi ta' corticosteroid, inkluż is-sindrome ta' Cushing u t-trażżin adrenalni (ara sezzjoni 4.5).

L-użu fl-istess ħin ta' salmeterol u Atazanavir Mylan jista' jirriżulta f'żieda fl-episodji kardjovaskulari avversi assoċjati ma' salmeterol. L-għoti fl-istess ħin ta' salmeterol u Atazanavir Mylan mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-assorbiment ta' atazanavir jista' jonqos f'sitwazzjonijiet fejn il-pH fl-istonku jiżdied irrispettivament mill-kawża.

Amministrazzjoni fl-istess ħin ta' Atazanavir Mylan ma' inibituri proton pump m'hijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5). Jekk il-kombinazzjoni ta' Atazanavir Mylan ma' inibitur proton pump titqies bħala

wahda inevitabli, monitoraġġ kliniku mill-qrib huwa rakkomandat f'kombinazzjoni ma' żieda fid-doża ta' atazanavir ta' 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; id-doża ta' inibituri proton pump komparabli ma' omeprazole 20 mg ma' għandhomx jinqabżu.

L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' kontraċettivi ormonali oħrajn li jkun fihom progestogens, ħlief norgestimate jew norethindrone ma' ġiex studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjoni pedjatrika

Sigurtà

Prolongazzjoni asintomatika tal-intervall PR kienet aktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti. Imblokk AV asintomatiku tal-ewwel u t-tieni grad kien irrapportat f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Għandha tintuża kawtela ma' prodotti mediċinali magħruffin li jinduċu prolongazzjonijiet PR. F'pazjenti pedjatriċi bi problemi ta' konduzzjoni li kienu jeżistu minn qabel (imblokk atriiovaskulari tat-tieni grad jew oġġla jew imblokk kumpless tal-bundle-branch block), Atazanavir Mylan għandu jintuża b'kawtela u biss meta l-benefiċċji jiżbqu r-riskju. Huwa rakkomandat monitoraġġ kardijaku skont il-preżenza tar-riżultati kliniċi (eż. bradikardija).

Effikaċja

Atazanavir/ritonavir mhuwiex effettiv f'razez virali li jkun fihom mutazzjonijiet multipli ta' reżistenza.

Eċċipjenti

Lactose

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza totali ta' lactase jew assorbiment ħażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jingħataw dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Meta atazanavir u ritonavir jingħataw flimkien, il-profil metaboliku ta' interazzjoni ta' ritonavir jista' jippredomina għax ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A4 iktar qawwi minn atazanavir. Qabel ma tinbeda terapija ta' atazanavir ma' ritonavir wieħed għandu jaqra s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal ritonavir.

Atazanavir jiġi metabolizzat fil-fwied permezz ta' CYP3A4. Jinibixxi l-CYP3A4. Għalhekk, atazanavir huwa kontra-indikat ma' prodotti mediċinali li huma sottoratti ta' CYP3A4 u li għandhom indiċi terapewtiku limitat: quetiapine, lurasidone, alfuzosin, astemizole, terfenadine, cisapride, pimozide, quinidine, bepridil, triazolam, midazolam mogħti mill-ħalq, u alkaloidi ergot, partikolarment ergotamine u dihydroergotamine (ara sezzjoni 4.3).

L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat minħabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u elbasvir u l-potenzjal għaž-żieda fir-riskju ta' żidiet fl-ALT assoċjati ma' konċentrazzjonijiet miżjuda ta' grazoprevir (ara sezzjoni 4.3).

L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minħabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minħabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra huma elenkati fit-tabella ta' hawn isfel (żieda hija indikata b'ħala "↑", tnaqqis b'ħala "↓", l-ebda bidla b'ħala "↔"). Jekk ikunu disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90% (CI) jiġu muriġa f'parentesi. L-istudji ppreżentati f'Tabella 2 saru f'individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor. Importanti, ħafna studji saru b'atazanavir mhux imsaħħaħ, li mhuwiex ir-regim rakkomandat ta' atazanavir (ara sezzjoni 4.4).

Jekk ikun hemm ġustifikazzjoni medika għall-irtirar ta' ritonavir taħt kundizzjonijiet restrittivi (ara sezzjoni 4.4), għandha tinghata attenzjoni speċjali lil interazzjonijiet ta' atazanavir li jistgħu jvarjaw fin-nuqqas ta' ritonavir (ara l-informazzjoni fit-Tabella 2 hawn taħt).

Tabella 2: Interazzjonijiet bejn atazanavir u prodotti mediċinali oħra

| Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku | Interazzjoni | Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti fl-istess hin |
|--|--|--|
| SUSTANZI KONTRA L-HCV | | |
| <p>Grazoprevir 200 mg darba kuljum</p> <p>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Atazanavir: ↑43% (↑30% ↑57%)</p> <p>C_{max} ta' Atazanavir: ↑12% (↑1% ↑24%)</p> <p>C_{min} ta' Atazanavir: ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>AUC ta' Grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%)</p> <p>C_{max} ta' Grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%)</p> <p>C_{min} ta' Grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Il-koncentrazzjonijiet ta' Grazoprevir żdiedu hafna meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.</p> | <p>L-għoti flimkien ta' atazanavir u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikata minhabba żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u żieda potenzjali assoċjata fir-riskju ta' żieda fl-ALT (ara sezzjoni 4.3).</p> |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Elbasvir 50 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Atazanavir: ↑7% (↓2% ↑17%)</p> <p>C_{max} ta' Atazanavir: ↑2% (↓4% ↑8%)</p> <p>C_{min} ta' Atazanavir: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>AUC ta' Elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%)</p> <p>C_{max} ta' Elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%)</p> <p>C_{min} ta' Elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Il-koncentrazzjonijiet ta' Elbasvir ždiedu meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.</p> | |
| <p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg doża wahda* (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' sofosbuvir : ↑40% (↑25% ↑57%)</p> <p>C_{max} ta' sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>AUC ta' velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%)</p> <p>C_{max} ta' velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>AUC ta' voxilaprevir : ↑331% (↑276% ↑393%)</p> <p>C_{max} ta' voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Nuqqas ta' interazzjoni tal-farmakokinetika jammonta għal 70-143 %</p> <p>L-effett fuq l-esponiment għal atazanavir u ritonavir ma ġiex studjat. Mistenni: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn atazanavir/ritonavir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa l-inibizzjoni ta' OATP1B, Pgp, u CYP3A.</p> | <p>L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' prodotti li fihom voxilaprevir mistenni li jżid il-koncentrazzjoni ta' voxilaprevir. L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' kura li tinkludi voxilaprevir mhuwiex irrakkomandat.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum*)</p> | <p>AUC ta' glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C_{max} ta' glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C_{min} ta' glecaprevir: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>AUC ta' pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C_{max} ta' pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C_{min} ta' pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>*Huwa rrapportat effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir.</p> | <p>L-ghoti flimkien ta' atazanavir ma' glecaprevir/pibrentasvir huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir (ara sezzjoni 4.3).</p> |
| <p>ANTI-RETROVIRALI</p> | | |
| <p><i>Inibituri tal-protease:</i> L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u inibituri oħrajn tal-protease ma ġiex studjat iżda huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għal inibituri oħrajn tal-protease. Għaldaqstant, l-ghoti fl-istess hin bħal dan mhuwiex rakkomandat.</p> | | |
| <p>Ritonavir 100 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum)</p> <p>Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV.</p> | <p>AUC ta' Atazanavir: ↑250% (↑144% ↑403%)* C_{max} ta' Atazanavir: ↑120% (↑56% ↑211%)* C_{min} ta' Atazanavir: ↑713 % (↑359% ↑1,339%)*</p> <p>* F'analisi kombinata, atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg (n=33) tqabbel ma' atazanavir 400 mg mingħajr ritonavir (n=28). Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u ritonavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>Ritonavir 100 mg darba kuljum jintuża bħala booster tal-farmakokinetika ta' atazanavir.</p> |
| <p>Indinavir</p> | <p>Indinavir hu assoċjat ma' iperbilirubinemija mhux konjugata indiretta minhabba l-inibizzjoni ta' UGT.</p> | <p>L-ghoti flimkien ta' atazanavir u indinavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p> |
| <p><i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i></p> | | |
| <p>Lamivudine 150 mg darbtejn kuljum + zidovudine 300 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p> | <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine.</p> | <p>Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif u minhabba li ritonavir mhuwiex mistenni li jkollu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tan-NRTIs, l-ghoti fl-istess hin ta' dawn il-prodotti mediċinali u atazanavir mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni tal-prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.</p> |
| <p>Abacavir</p> | <p>L-ghoti fl-istess hin ta' abacavir u atazanavir mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' abacavir.</p> | |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Didanosine (pilloli buffered) 200 mg/stavudine 40 mg, it-tnejn doża wahda (atazanavir 400 mg doża wahda)</p> | <p>Atazanavir, għoti fl-istess hin ma' ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir ↓87% (↓92% ↓79%) C_{max} ta' Atazanavir ↓89% (↓94% ↓82%) C_{min} ta' Atazanavir ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, iddożat siegħa wara ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' Atazanavir ↔3% (↓36% ↑67%) C_{max} ta' Atazanavir ↑12% (↓33% ↑18%) C_{min} ta' Atazanavir ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir naqsu hafna meta ngħata fl-istess hin ma' didanosine (pilloli buffered) u stavudine. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif tiżdied il-pH relatata mal-preżenza ta' sustanza kontra l-aċidi fil-pilloli buffered ta' didanosine. Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine u stavudine.</p> | <p>Didanosine għandu jittiehed fi stat sajjem sagħtejn wara t-tehid ta' atazanavir mal-ikel. L-għoti fl-istess hin ta' stavudine ma' atazanavir mhux mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni ta' stavudine.</p> |
| <p>Didanosine (kapsuli miksijin b'mod enteriku) 400 mg doża wahda (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>Didanosine (mal-ikel) AUC ta' Didanosine ↓34% (↓41% ↓27%) C_{max} ta' Didanosine ↓38% (↓48% ↓26%) C_{min} ta' Didanosine ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir meta ngħata ma' didanosine miksi b'mod enteriku, iżda l-għoti mal-ikel naqqas il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine.</p> | |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.</p> <p>Studji mwettqa fuq pazjenti infettati bl-HIV</p> | <p>AUC ta' Atazanavir ↓22% (↓35% ↓6%)* C_{max} ta' Atazanavir ↓16% (↓30% ↔0%)* C_{min} ta' Atazanavir ↓23% (↓43% ↑2%)*</p> <p>* F'analizi kombinata minn bosta studji kliniċi, atazanavir/ritonavir 300/100 mg mogħti fl-istess hin ma' tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (n=39) tqabbel ma' atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>L-effikaċja ta' atazanavir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' tenofovir disoproxil fumarate f'pazjenti li kienu diġà ħadu l-kura qabel, ġiet osservata fl-istudju kliniku 045 u f'pazjenti li qatt ma ħadu l-kura qabel fi studju kliniku 138 (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u tenofovir disoproxil fumarate mhux magħruf.</p> | <p>Meta jingħata flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate, huwa rakkomandat li atazanavir 300 mg jingħata ma' ritonavir 100 mg u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (kollha bhala doża unika mal-ikel).</p> |
| <p>Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.</p> | <p>AUC ta' Tenofovir disoproxil fumarate ↑37% (↑30% ↑45%) C_{max} ta' Tenofovir disoproxil fumarate ↑34% (↑20% ↑51%) C_{min} ta' Tenofovir disoproxil fumarate ↑29% (↑21% ↑36%)</p> | <p>Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil fumarate, inkluż disturbi renali.</p> |
| <p><i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i></p> | | |
| <p>Efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir ↔0%(↓9% ↑10%)* C_{max} ta' Atazanavir ↑17%(↑8% ↑27%)* C_{min} ta' Atazanavir ↓42%(↓51% ↓31%)*</p> | <p>L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz u atazanavir mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4)</p> |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 200 mg darba kuljum)</p> | <p>Atazanavir (pm): kollha mogħtija mal-ikel AUC ta' Atazanavir ↔6% (↓10% ↑26%) */** C_{max} ta' Atazanavir ↔9% (↓5% ↑26%) */** C_{min} ta' Atazanavir ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filghaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis fis-C_{min} ta' atazanavir, jista' jaffettwa b' mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu tal-interazzjoni ta' efavirenz/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4. ** Fuq il-baži ta' paragun storiku.</p> | |
| <p>Nevirapine 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>Studju mwettaq fuq pazjenti infettati bl-HIV</p> | <p>AUC ta' Nevirapine ↑26% (↑17% ↑36%) C_{max} ta' Nevirapine ↑21% (↑11% ↑32%) C_{min} ta' Nevirapine ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓19% (↓35% ↑2%) * C_{max} ta' Atazanavir ↔2% (↓15% ↑24%) * C_{min} ta' Atazanavir ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg mingħajr nevirapine. Dan it-tnaqqis fis-C_{min} ta' atazanavir jista' jaffettwa b' mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' nevirapine/atazanavir huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>L-ghoti fl-istess ħin ta' nevirapine u atazanavir mhuwix rakkomandat (ara sezzjoni 4.4)</p> |
| <p><i>Inibituri tal-Integrace</i></p> | | |
| <p>Raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (atazanavir/ritonavir)</p> | <p>AUC ta' Raltegravir ↑41% C_{max} ta' Raltegravir ↑24% C_{12hr} ta' Raltegravir ↑77%</p> <p>Il-mekkaniżmu huwa inibizzjoni ta' UGT1A1.</p> | <p>L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal raltegravir.</p> |
| <p><i>Inibituri tal-Protease HCV</i></p> | | |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Boceprevir 800 mg tliet darbjet kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Boceprevir ↔5% C_{max} ta' Boceprevir ↔7% C_{min} ta' Boceprevir ↔18%</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓35% C_{max} ta' Atazanavir ↓25% C_{min} ta' Atazanavir ↓49%</p> <p>AUC ta' Ritonavir ↓36% C_{max} ta' Ritonavir ↓27% C_{min} ta' Ritonavir ↓45%</p> | <p>L-għoti flimkien ta' atazanavir/ritonavir u boceprevir irriżulta f'espożizzjoni iktar baxxa ta' atazanavir li tista' tkun assoċjata ma' effikaċja iktar baxxa u telf ta' kontroll tal-HIV. Dan l-għoti flimkien jista' jiġi kkunsidrat fuq il-bażi ta' każ b'każ jekk ikun meqjus neċessarju, b'pazjenti b'tagħbijiet virali tal-HIV u b'razza virali tal-HIV mingħajr ebda reżistenza suspettata għar-reġimen tal-HIV. Hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ kliniku u fil-laboratorju għat-trażzin tal-HIV.</p> |
| ANTIBIJOĦI | | |
| <p>Clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Clarithromycin ↑94% (↑75% ↑116%) C_{max} ta' Clarithromycin ↑50% (↑32% ↑71%) C_{min} ta' Clarithromycin ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH clarithromycin AUC ta' 14-OH clarithromycin ↓70% (↓74% ↓66%) C_{max} ta' 14-OH clarithromycin ↓72% (↓76% ↓67%) C_{min} ta' 14-OH clarithromycin ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↑28% (↑16% ↑43%) C_{max} ta' Atazanavir ↔6% (↓7% ↑20%) C_{min} ta' Atazanavir ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet subterapewtiċi ta' 14-OH clarithromycin. Il-mekkanizmu ta' interazzjoni ta' clarithromycin/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar tnaqqis tad-doża; għaldaqstant, għandha tintuża l-kawtela jekk atazanavir jingħata fl-istess hin ma' clarithromycin.</p> |
| ANTIFUNGALI | | |
| <p>Ketoconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p> | <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir.</p> | <p>Ketoconazole u itraconazole għandhom jintużaw b'kawtela ma' atazanavir/ritonavir. Mhumiex rakkomandati doži għoljin ta' ketoconazole u itraconazole (>200 mg/kuljum).</p> |
| <p>Itraconazole</p> | <p>Bħal ketoconazole, itraconazole huwa inibitur qawwi kif ukoll substrat ta' CYP3A4.</p> | <p>Ketoconazole u itraconazole għandhom jintużaw b'kawtela ma' atazanavir/ritonavir. Mhumiex rakkomandati doži għoljin ta' ketoconazole u itraconazole (>200 mg/kuljum).</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>Fuq il-baži ta' tagħrif miksub b'PIs oħra msaħħa u ketoconazole, fejn l-AUC ta' ketoconazole wriet żieda ta' tliet darbiet iktar, atazanavir/ritonavir huwa mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole jew itraconazole.</p> | |
| <p>Voriconazole 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>Individwi b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed.</p> | <p>AUC ta' Voriconazole ↓33% (↓42% ↓22 %) C_{max} ta' Voriconazole ↓10% (↓22% ↓4%) C_{min} ta' Voriconazole C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓12% (↓18% ↓5%) C_{max} ta' Atazanavir ↓13% (↓20% ↓4%) C_{min} ta' Atazanavir ↓20% (↓28 % ↓10%)</p> <p>AUC ta' Ritonavir ↓12% (↓17% ↓7%) C_{max} ta' Ritonavir ↓9% (↓17% ↔0%) C_{min} ta' Ritonavir ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Fil-maġġoranza tal-pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 funzjonali wiehed, hu mistenni li jkun hemm tnaqqis kemm fl-esponiment għal voriconazole u għal atazanavir.</p> | <p>L-għoti fl-istess ħin ta' voriconazole u atazanavir ma' ritonavir mhuwiex rakkomandat sakemm valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju għall-pazjent ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.4).</p> <p>Meta l-kura b'voriconazole tkun meħtieġa, il-ġenotip CYP2C19 tal-pazjent għandu jitwettaq jekk ikun vijabbli.</p> <p>Għalhekk, jekk il-kombinazzjoni ma tkunx tista' tiġi evitata, ir-rakkomandazzjonijiet li ġejjin qed jingħataw skont l-istat ta' CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - f'pazjenti b'tal-anqas allele CYP2C19 wiehed, monitoraġġ kliniku mill-qrib għat-telf tal-effikaċja kemm ta' voriconazole (sinjali kliniċi) u atazanavir (rispons viroloġiku) hu rakkomandat. - f'pazjenti mingħajr allele CYP2C19 funzjonali, monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju mill-qrib ta' każijiet avversi assoċjati ma' voriconazole hu rakkomandat. |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Voriconazole 50 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> <p>Individwi minghajr allele CYP2C19 funzjonali.</p> | <p>AUC ta' Voriconazole ↑561% (↑451% ↑699%) C_{max} ta' Voriconazole ↑438% (↑355% ↑539%) C_{min} ta' Voriconazole ↑765% (↑571% ↑1,020%)</p> <p>AUC ta' Atazanavir ↓20% (↓35% ↓3%) C_{max} ta' Atazanavir ↓19% (↓34% ↔0.2%) C_{min} ta' Atazanavir ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>AUC ta' Ritonavir ↓11% (↓20% ↓1%) C_{max} ta' Ritonavir ↓11% (↓24% ↑4%) C_{min} ta' Ritonavir ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>F'ghadd żghir ta' pazjenti minghajr allele CYP2C19 funzjonali, hu mistenni li jkun hemm żieda sinifikattiva fl-esponimenti għal voriconazole.</p> | <p>Jekk il-ġenotipar ma jkunx vijabbli, għandu jitwettaq monitoraġġ shiħ tas-sigurtà u l-effikaċja.</p> |
| <p>Fluconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir u fluconazole ma nbidlux b'mod sinifikanti meta atazanavir/ritonavir ingħata fl-istess hin ma' fluconazole.</p> | <p>M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti għad-doża għal fluconazole u atazanavir.</p> |
| <p>ANTIMIKOBATTERIĊI</p> | | |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Rifabutin 150 mg darbtejn fil-ġimgha (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Rifabutin ↑48% (↑19% ↑84%) ** C_{max} ta' Rifabutin ↑149% (↑103% ↑206%) ** C_{min} ta' Rifabutin ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑990% (↑714% ↑1,361%) ** C_{max} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑677% (↑513% ↑883%) ** C_{min} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑1,045% (↑715% ↑1,510%) **</p> <p>** Meta mqabbel ma' rifabutin 150 mg darba kuljum waħdu. Total ta' rifabutin u AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>Fi studji li saru qabel, il-farmakokinetika ta' atazanavir ma nbidlitx minn rifabutin.</p> | <p>Meta jingħata ma' atazanavir, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgha fi granet fissi (pereżempju, it-Tnejn-l-Erbgħa-il-Ġimgha). Hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite minhabba ż-żieda mistennija fl-espożizzjoni għal rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-ġimgha fi granet fissi huwa rakkomandat għal pazjenti li għalihom, id-doża ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgha mhijiex ittollerata. Wieħed għandu jżomm f' moħħu li d-doża ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgha tista' ma tipprovdix l-aħjar espożizzjoni għal rifabutin, b'hekk tista' twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifamycin u li l-kura ma tirnexxiex. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal atazanavir..</p> |
| <p>Rifampicin</p> | <p>Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u ntvera li jikkawża tnaqqis ta' 72 % fl-AUC ta' atazanavir li jista' jirriżulta f'indeboliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Matul it-tentattivi biex tingħeleb l-espożizzjoni mnaqqsqa billi tiżdied id-doża ta' atazanavir jew ta' inibituri oħrajn tal-protease b'ritonavir, giet osservata frekwenza għolja ta' reazzjonijiet tal-fwied.</p> | <p>Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u atazanavir hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p> |
| <p>ANTIPSIKOTIĊI</p> | | |
| <p>Quetiapine</p> | <p>Minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir, il-koncentrazzjonijiet ta' quetiapine huma mistennija li jiżdiedu.</p> | <p>L-għoti flimkien ta' quetiapine ma' atazanavir huwa kontraindikata minhabba li atazanavir jista' jżid it-tossicità relatata ma' quetiapine. Żieda fil-koncentrazzjoni ta' quetiapine fil-plasma jistgħu jwasslu għal koma (ara sezzjoni 4.3).</p> |
| <p>Lurasidone</p> | <p>Atazanavir huwa mistenni li jżid il-livelli ta' lurasidone fil-plażma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>L-għoti flimkien ta' lurasidone ma' atazanavir huwa kontra-indikat għaliex dan jista' jżid it-tossicità relatata ma' lurasidone (ara sezzjoni 4.3).</p> |
| <p>SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDI</p> | | |
| <p><i>Antagonisti tar-Riċettur H₂</i></p> | | |
| <p>Mingħajr tenofovir</p> | | |
| <p>F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir fid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum</p> | <p>Għal pazjenti li mhux qed jieħdu tenofovir, jekk atazanavir</p> | |

| | | |
|---|--|--|
| Famotidine 20 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↓18% (↓25% ↑1%) C _{max} ta' Atazanavir ↓20% (↓32% ↓7%) C _{min} ta' Atazanavir ↔1% (↓16% ↑18%) | 300 mg/ritonavir 100 mg u antagonist ta' ricettur H ₂ jinghataw flimkien, m'għandhiex tinqabeż doża ekwivalenti għal famotidine 20 mg darbtejn kuljum. Jekk tkun meħtieġa doża oġhla ta' antagonista ta' ricettur ta' H ₂ (eż. famotidine 40 mg darbtejn kuljum jew ekwivalenti), tista' tiġi kkunsidrata žieda fid-doża ta' atazanavir/ritonavir minn 300/100 mg għal 400/100 mg. |
| Famotidine 40 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↓23% (↓32% ↓14%) C _{max} ta' Atazanavir ↓23% (↓33% ↓12%) C _{min} ta' Atazanavir ↓20% (↓31% ↓8%) | |
| F'voluntiera b'saħħithom b'atazanavir/ritonavir b'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum | | |
| Famotidine 40 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↔3% (↓14% ↑22%) C _{max} ta' Atazanavir ↔2% (↓13% ↑8%) C _{min} ta' Atazanavir ↓14% (↓32% ↑8%) | |
| B'tenofovir disoproxil fumarate 300 mg darba kuljum (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil) | | |
| F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir bid-doża rakkomandata ta' 300/100 mg darba kuljum | | Għal pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu tenofovir disoproxil fumarate, Jekk atazanavir/ritonavir kemm ma' tenofovir disoproxil fumarate kif ukoll ma' antagonist ta' ricettur H ₂ jinghataw flimkien, hija rakkomandata žieda fid-doża ta' atazanavir għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir. Doża ekwivalenti għal famotidine 40 mg darbtejn kuljum m'għandhiex tinqabeż. |
| Famotidine 20 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↓21% (↓34% ↓4%)* C _{max} ta' Atazanavir ↓21% (↓36% ↓4%)* C _{min} ta' Atazanavir ↓19% (↓37% ↑5%)* | |
| Famotidine 40 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↓24% (↓36% ↓11%)* C _{max} ta' Atazanavir ↓23% (↓36% ↓8%)* C _{min} ta' Atazanavir ↓25% (↓47% ↑7%)* | |
| F'pazjenti infettati bl-HIV, b'atazanavir/ritonavir f'doża miżjuda ta' 400/100 mg darba kuljum | | |

| | | |
|--|---|--|
| Famotidine 20 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↑18% (↑6.5% ↑30%)* C _{max} ta' Atazanavir ↑18% (↑6.7% ↑31%)* C _{min} ta' Atazanavir ↑24% (↑10% ↑39%)* | |
| Famotidine 40 mg darbtejn kuljum | AUC ta' Atazanavir ↔2.3 % (↓13% ↑10%)* C _{max} ta' Atazanavir ↔5 % (↓17% ↑8.4%)* C _{min} ta' Atazanavir ↔1.3 % (↓10% ↑15%)* | |
| | <p>* Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum u tenofovir disoproxil fumarate 300 mg kollha bħala doża waħda mal-ikel. Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg <i>mingħajr tenofovir disoproxil fumarate</i>, il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir huma mistennija li jonqsu b'mod addizzjonali b'madwar 20 %.</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa tnaqqis fis-solubilità ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied bl-imblokkaturi ta' H₂.</p> | |
| <i>Inibituri tal-proton pump</i> | | |
| Omeprazole 40 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) | Atazanavir (am): sagħtejn wara omeprazole AUC ta' Atazanavir ↓61% (↓65% ↓55%) C _{max} ta' Atazanavir ↓66% (↓62% ↓49%) C _{min} ta' Atazanavir ↓65% (↓71% ↓59%) | L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir ma' ritonavir u inibituri tal-proton pump mhuwiex rakkomandat. Jekk il-kombinazzjoni titqies inevitabbli, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku mill-qrib f'kombinazzjoni ma' žieda fid-doża ta' atazanavir għal 400 mg ma' 100 mg ta' ritonavir; doži ta' inibituri tal- |

| | | |
|---|--|---|
| Omeprazole 20 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum with ritonavir 100 mg darba kuljum) | Atazanavir (am): siegħa wara omeprazole AUC ta' Atazanavir ↓30% (↓43% ↓14%) * C _{max} ta' Atazanavir ↓31% (↓42% ↓17%) * C _{min} ta' Atazanavir ↓31% (↓46% ↓12%) * | proton pump komparabbli ma' omeprazole 20 mg m' għandhomx jinqabzu (ara sezzjoni 4.4). |
| * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum. It-tnaqqis fl-AUC, fis-C _{max} , u fis- C _{min} ma ttaffix meta doża akbar ta' atazanavir/ritonavir (400/100 mg darba kuljum) giet separata temporalment minn omeprazole bi 12-il siegħa. Għalkemm dan ma għiex studjat, huma mistennija riżultati simili b'inibituri ta' proton pump oħrajn. Dan it-tnaqqis fl- espożizzjoni ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqa ta' atazanavir hekk kif il- pH intragastriku jiżdied b'inibituri tal-proton pump. | | |
| <i>Antaċidi</i> | | |
| Antaċidi u prodotti mediċinali li fihom buffers | Il-koncentrazzjonijiet imnaqqa ta' atazanavir fil-plażma jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' zieda fil-pH gastriku jekk antaċidi, inklużi prodotti mediċinali buffered jingħataw ma' atazanavir. | Atazanavir għandu jingħata sagħtejn qabel jew siegħa wara antaċidi jew prodotti mediċinali buffered. |
| ANTAGONISTA ALPHA 1-ADRENORECEPTOR | | |
| Alfuzosin | Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjudin ta' alfuzosin li jistgħu jirriżultaw fi pressjoni baxxa. Il- mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir. | L-għoti fl-istess hin ta' alfuzosin ma' atazanavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3) |
| ANTIKOAGULANTI | | |
| Warfarin | L-għoti fl-istess hin ma' atazanavir Mylan għandu l-potenzjal li jżid jew inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' warfarin. | Huwa rakkomandat li l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jiġi mmonitorjat b'attenzjoni waqt kura b'atazanavir speċjalment fil- bidu tat-terapija. |
| ANTIPILETTIĊI | | |

| | | |
|---|---|---|
| Carbamazepine | Atazanavir jista' jżid il-livelli ta' carbamazepine fil-plasma minhabba inibizzjoni ta' CYP3A4. Minhabba l-effett induttiv ta' carbamazepine, tnaqqis fl-espożizzjoni għal atazanavir ma jistax jiġi eliminat. | Carbamazepine għandu jintuża b'kawtela f'kombinazzjoni ma' atazanavir. Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine fis-serum u aġġusta d-doża skont kif ikun meħtieġ. Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent. |
| Phenytoin, phenobarbital | Ritonavir jista' jnaqqas il-livelli ta' phenytoin u/jew ta' phenobarbital minhabba induzzjoni ta' CYP2C9 u ta' CYP2C19. Minhabba l-effett induttiv ta' phenytoin/phenobarbital, tnaqqis fl-espożizzjoni għal atazanavir ma jistax jiġi eliminat | Phenobarbital u phenytoin għandhom jintużaw b'attenzjoni f'kombinazzjoni ma' atazanavir/ritonavir. Meta atazanavir/ritonavir jingħata flimkien ma' jew phenytoin jew ma' phenobarbital, jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustament tad-doża ta' phenytoin jew ta' phenobarbital. Għandu jiġi eżerċitat monitoraġġ bir-reqqa tar-rispons viroloġiku tal-pazjent. |
| Lamotrigine | L-ġhoti flimkien ta' lamotrigine u atazanavir/ritonavir jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine fil-plasma minhabba l-induzzjoni ta' UGT1A4. | Lamotrigine għandu jintuża b'kawtela f'kombinazzjoni ma' atazanavir/ritonavir. Jekk ikun hemm bżonn, immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' lamotrigine u aġġusta d-doża skont kif ikun meħtieġ. |
| ANTINEOPLASTIĊI U IMMUNOSUPPRESSANTI | | |
| <i>Antineoplastiċi</i> | | |
| Irinotecan | Atazanavir jimpedixxi l-UGT u jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' irinotecan, li jirriżulta f'effetti tossiċi miżjuda ta' irinotecan. | Jekk atazanavir jingħata fl-istess hin ma' irinotecan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal episodji avversi relatati ma' irinotecan. |
| <i>Immunosuppressanti</i> | | |
| Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus | Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosuppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' atazanavir minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4. | Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' dawn il-prodotti mediċinali sakemm il-livelli fil-plażma jkunu ġew stabbilizzati. |
| SUSTANZI KARDJOVASKULARI | | |
| <i>Antiarritmiċi</i> | | |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Amiodarone, Systemic lidocaine, Quinidine</p> | <p>Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi antiarritmiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw fl-istess hin ma' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' amiodarone jew interazzjoni sistemika ta' lidocaine/atazanavir hija l-inibizzjoni ta' CYP3A. Quinidine għandu perjodu terapewtiku dejjaq u huwa kontraindikant minhabba l-inibizzjoni potenzjali ta' CYP3A minn atazanavir.</p> | <p>Hija meħtieġa l-kawtela u huwa rakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika meta disponibbli. L-użu fl-istess hin ta' quinidine huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).</p> |
| <p><i>Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju</i></p> | | |
| <p>Bepriidil</p> | <p>Atazanavir m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali li huma substrati u li għandhom indici terapewtiku dejjaq.</p> | <p>L-għoti fl-istess hin ma' bepridil huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)</p> |
| <p>Diltiazem 180 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Diltiazem ↑125% (↑109% ↑141%) C_{max} ta' Diltiazem ↑98% (↑78% ↑119%) C_{min} ta' Diltiazem ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>AUC ta' Desacetyl-diltiazem ↑165% (↑145% ↑187%) C_{max} ta' Desacetyl-diltiazem ↑172% (↑144% ↑203%) C_{min} ta' Desacetyl-diltiazem ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir. Kien hemm żieda fl-intervall massimu ta' PR meta mqabbel ma' atazanavir waħdu. L-għoti fl-istess hin ta' diltiazem u atazanavir/ritonavir ma ġiex studjat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni ta' diltiazem/atazanavir huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>Huwa rakkomandat tnaqqis inizjali tad-doża ta' diltiazem b'50 %, b'titrazzjoni sussegwenti kif meħtieġ u monitoraġġ tal-ECG.</p> |
| <p>Verapamil</p> | <p>Il-konċentrazzjonijiet ta' verapamil fis-serum jistgħu jiżdiedu b'atazanavir minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>Għandha tintuża kawtela meta verapamil jingħata fl-istess hin ma' atazanavir.</p> |
| <p>KORTIKOSTEROJDI</p> | | |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Fluticasone propionate li jinghata minn ġol-imnieher 50 µg 4 darbjet kuljum għal 7 ijiem (ritonavir 100 mg kapsuli darbtejn kuljum)</p> | <p>Il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b' mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi tal-cortisol naqsu b' madwar 86 % (90 % intervall ta' fiduċja 82-89 %). Jistgħu jkunu mistennija livelli akbar meta fluticasone propionate jittiehed man-nifs. Effetti ta' kortikosteroidi sistemici fosthom is-sindrome ta' Cushing u suppressjoni adrenalni ġew irrappurtati f' pazjenti li rċievew ritonavir u hađu fluticasone propionate man-nifs jew mill-imnieher; dan jista' jseħh ukoll b' kortikosteroidi oħrajn metabolizzati permezz tal-passaġġ ta' P450 3A, eż. budesonide. L-effetti ta' espożizzjoni sistemika għolja għal fluticasone fuq il-livelli ta' ritonavir fil-plażma għadhom mhumieks magħrufa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>L-ġhoti fl-istess ħin ta' atazanavir/ritonavir u dawn il-glukokortikoidi mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-kura ma jkunx jiżboq ir-riskju ta' effetti sistemici mill-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidi b' monitoraġġ mill-qrib tal-effetti lokali u sistemici jew bidla għal glukokortikoidi, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (e.ż., beclomethasone). Barra minn hekk, f' każ ta' twaqqif tal-glukokortikoidi, jista' jkun hemm bżonn li jsir tnaqqis progressiv tad-doża fuq perjodu itwal.</p> |
| <p>DISFUNZJONI TAL-EREZZJONI</p> | | |
| <p><i>Inibituri tal-PDE5</i></p> | | |
| <p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p> | <p>Sildenafil, tadalafil u vardenafil huma metabolizzati minn CYP3A4. L-ġhoti fl-istess ħin ma' atazanavir jista' jirriżulta f' konċentrazzjonijiet akbar tal-inibitur PDE5 u zieda fl-episodji avversi relatati ma' inibitur PDE5, fosthom pressjoni baxxa, bidliet viżwali, u prijapiżmu. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni ta' sildenafil/atazanavir hija l-inibizzjoni ta' CYP3A4.</p> | <p>Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista' jkun hemm meta jintużaw inibituri PDE5 għal disfunzjoni erettili b' atazanavir (ara sezzjoni 4.4). Ara wkoll PRESSJONI GĦOLJA ARTERJALI PULMONARI f' din it-tabella għal aktar informazzjoni dwar l-ġhoti fl-istess ħin ta' atazanavir u sildenafil.</p> |
| <p>PRODOTTI MILL-HXEJJEX</p> | | |
| <p>St. John's wort (Hypericum perforatum)</p> | <p>L-użu fl-istess ħin ta' St. John's wort ma' atazanavir jista' jkun mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli ta' atazanavir fil-plażma. Dan l-effett jista' jkun minħabba induzzjoni ta' CYP3A4. Hemm riskju ta' telf tal-effett terapewtiku u ta' żvilupp ta' reżistenza (ara sezzjoni 4.3).</p> | <p>L-ġhoti fl-istess ħin ta' atazanavir ma' prodotti li fihom St. John's wort huwa kontraindikata.</p> |
| <p>KONTRACETTIVI ORMONALI</p> | | |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimate (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Ethinylestradiol ↓19% (↓25% ↓13%) C_{max} ta' Ethinylestradiol ↓16% (↓26% ↓5%) C_{min} ta' Ethinylestradiol ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>AUC ta' Norgestimate ↑85% (↑67% ↑105%) C_{max} ta' Norgestimate ↑68% (↑51% ↑88%) C_{min} ta' Norgestimate ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Filwaqt li l-koncentrazzjoni ta' ethinylestradiol żdiedet ma' atazanavir mogħti waħdu, minhabba l-inibizzjoni kemm ta' UGT kif ukoll ta' CYP3A4 minn atazanavir, l-effett nett ta' atazanavir/ritonavir huwa tnaqqis fil-livelli ta' ethinylestradiol minhabba l-effett ta' induzzjoni ta' ritonavir.</p> <p>Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż. rezistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-ġilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.</p> | <p>Jekk jingħata kontraċettivi orali ma' atazanavir/ritonavir, huwa rakkomandat li l-kontraċettivi orali jkollu mill-inqas 30 µg ta' ethinylestradiol u li l-pazjenta tiġi mfakkra b'konformità stretta ma' dan il-kors ta' dożaġġ ta' kontraċezzjoni. L-għoti flimkien ta' atazanavir/ritonavir ma' kontraċettivi ormonali oħrajn li jkun fihom progestogens, ħlief norgestimate ma' ġiex studjat, u għalhekk għandu jiġi evitat. Huwa rakkomandat metodu alternattiv affidabbli ta' kontraċezzjoni.</p> |
| <p>Ethinylestradiol 35 µg + norethindrone (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p> | <p>AUC ta' Ethinylestradiol ↑48 % (↑31 % ↑68 %) C_{max} ta' Ethinylestradiol ↑15 % (↓1 % ↑32 %) C_{min} ta' Ethinylestradiol ↑91 % (↑57 % ↑133 %)</p> <p>AUC ta' Norethindrone ↑110 % (↑68 % ↑162 %) C_{max} ta' Norethindrone ↑67 % (↑42 % ↑196 %) C_{min} ta' Norethindrone ↑262 % (↑157 % ↑409 %)</p> <p>Iż-żieda fl-espożizzjoni ta' progestin tista' twassal għal effetti sekondarji relatati (eż. rezistenza għall-insulina, dislipidemija, akne u tikek fuq il-ġilda), b'hekk possibbilment tista' taffettwa l-konformità.</p> | |
| <p>SUSTANZI LI JBAXXU L-LIPIDI</p> | | |
| <p><i>Inibituri ta' HMG-CoA reductase</i></p> | | |

| | | |
|--|---|--|
| Simvastatin Lovastatin | Simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu tagħhom u l-ġhoti fl-istess ħin tagħhom ma' atazanavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjuda. | L-ġhoti fl-istess ħin ta' simvastatin jew lovastatin ma' atazanavir hu kontraindikata minħabba riskju akbar ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolizi. '(ara sezzjoni 4.3) |
| Atorvastatin | Ir-riskju ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolizi jista' jiżjed ukoll b'atorvastatin, li wkoll jiġi metabolizzat minn CYP3A4. | L-ġhoti flimkien ta' atorvastatin ma' atazanavir mhuwiex rakkomandat. Jekk l-użu ta' atorvastatin jiġi kkunsidrat li hu strettament meħtieġ, l-inqas doża possibbli ta' atorvastatin għandha tingħata b'monitoraġġ bir-reqqa tas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4). |
| Pravastatin Fluvastatin | Għalkemm ma ġiex studjat, hemm potenzjal għal żieda fl-esponiment għal pravastatin or fluvastatin meta jingħataw flimkien ma' inibituri tal-protease. Pravastatin mhuwiex metabolizzat minn CYP3A4. Fluvastatin hu parzjalment metabolizzat minn CYP2C9. | Għandha tintuża l-kawtela. |
| AGONISTI BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS | | |
| Salmeterol | L-ġhoti fl-istess ħin ta' atazanavir jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin ta' salmeterol u żieda fl-episodji avversi assoċjati ma' salmeterol. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir. | L-ġhoti fl-istess ħin ta' salmeterol ma' atazanavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). |
| OPJOJDI | | |
| Buprenorphine, darba kuljum, doża ta' manteniment stabbli (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) | AUC ta' Buprenorphine ↑67% C _{max} ta' Buprenorphine ↑37% C _{min} ta' Buprenorphine ↑69% AUC ta' Norbuprenorphine ↑105% C _{max} ta' Norbuprenorphine ↑61% C _{min} ta' Norbuprenorphine ↑101% Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u UGT1A1. Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir (meta ngħata ma' ritonavir) ma kinux affettwati b'mod sinifikanti. | L-ġhoti fl-istess ħin ta' atazanavir ma' ritonavir jitlob monitoraġġ kliniku għal effetti ta' sedazzjoni u konossittivi. Jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' buprenorphine. |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Methadone, doża ta' manteniment stabbli (atazanavir 400 mg darba kuljum)</p> | <p>Ma ġie osservat ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' methadone. Minhabba li ġie osservat li doża baxxa ta' ritonavir (100 mg darbtejn kuljum) m'għandha l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' methadone, mhi mistennija l-ebda interazzjoni jekk il-methadone jingħata fl-istess hin ma' atazanavir, fuq il-bażi ta' dan it-tagħrif.</p> | <p>M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża jekk methadone jingħata fl-istess hin ma' atazanavir.</p> |
| <p>PRESSJONI GHOLJA ARTERJALI PULMONARI</p> | | |
| <p><i>Inibituri PDE5</i></p> | | |
| <p>Sildenafil</p> | <p>L-ġhoti fl-istess hin ta' atazanavir jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjudin tal-inibitur PDE5 u zieda fl-episodji avversi assoċjati mal-inibitur PDE5.</p> <p>Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew ritonavir</p> | <p>Doża sikura u effettiva f'kombinazzjoni ma' atazanavir għadha ma gietx stabbilita għal sildenafil meta użat biex jikkura pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil, meta użat għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari, mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).</p> |
| <p>SEDATTIVI</p> | | |
| <p><i>Benzodiazepines</i></p> | | |
| <p>Midazolam Triazolam</p> | <p>Midazolam u triazolam jiġu metabolizzati b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ġhoti fl-istess hin ma' atazanavir jista' jikkawża zieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-benzodiazepines. Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjonijiet meta atazanavir jingħata fl-istess hin ma' benzodiazepines. Fuq il-bażi tat-tagħrif għal inibituri oħrajn ta' CYP3A4, il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ferm oghla meta midazolam jingħata mill-ħalq. Tagħrif mill-użu fl-istess hin ta' midazolam parenterali ma' inibituri oħrajn tal-protease jissuggerixxi zieda possibbli ta' 3-4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.</p> | <p>L-ġhoti flimkien ta' atazanavir ma' triazolam jew midazolam mogħti mill-ħalq huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tintuża kawtela meta atazanavir jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali. Jekk atazanavir jingħata fl-istess hin ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimha tal-kura intensiva (ICU) jew f'ambjent simili li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmanigġjar mediku xieraq f'każ ta' qtugħ ta' nifs u/jew sedazzjoni mtawla. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.</p> |

Fil-każ li ritonavir jiġi rtirat mill-iskeda rakkomandata msahħa b'atazanavir (ara sezzjoni 4.4)

Japplikaw l-istess rakkomandazzjonijiet għal interazzjonijiet bejn il-medicini ħlief:

- li l-ġhoti flimkien mhux rakkomandat ma' tenofovir, boceprevir, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, inibituri tal-pompa tal-protoni, u buprenorphine.
- li l-ġhoti flimkien ma' famotidine mhux rakkomandat iżda jekk ikun meħtieġ, atazanavir mingħajr ritonavir għandu jingħata jew saġħtejn wara famotidine jew 12-il siegħa qabel. L-ebda doża unika ta' famotidine ma għandha taqbeż 20 mg, u d-doża totali ta' kuljum ta' famotidine ma għadhiex taqbeż 40 mg.
- irid jiġi kkunsidrat li

- l-ghoti flimkien ta' voriconazole u atazanavir mingħajr ritonavir jista' jaffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir
- l-ghoti flimkien ta' fluticasone u atazanavir mingħajr ritonavir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' fluticasone meta mqabbla ma' fluticasone mogħti wahdu,
- jekk ma' atazanavir mingħajr ritonavir jingħata kontraċettivi orali, huwa rakkomandat li l-kontraċettivi orali ma jkunx fih aktar minn 30 µg ta' ethinyloestradiol
- ma hemmx bżonn agġustament fid-doża ta' lamotrigine

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont moderat ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemmx l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' atazanavir. Studji f'animali ma urewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Atazanavir Mylan ma' ritonavir waqt it-tqala jista' jkun ikkunsidrat biss jekk il-benefiċċju mistenni jiġġustifika r-riskju possibbli.

Fi prova klinika AI424-182, atazanavir/ritonavir (300/100 mg jew 400/100 mg) f'kombinazzjoni ma' zidovudine/lamivudine ngħata lil 41 mara tqala matul it-tieni u t-tielet trimestru. Sitta mill-20 (30%) mara li kienu fuq atazanavir/ritonavir 300/100 mg u 13 mill-21 (62%) mara li kienu fuq atazanavir/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw iperbilirubinemija ta' skala 3 sa 4. Ma kien hemmx l-ebda każ ta' aċidożi lattika fil-prova klinika AI424-182.

L-istudju vvaluta 40 tarbija li rċevew kura profilattika antiretrovirali (li ma kinitx tinkludi atazanavir) u kienu negattivi għal HIV-1 DNA fil-hin tal-ghoti u/jew matul l-ewwel 6 xhur wara t-twelid. Tlieta mill-20 tarbija (15%) imwielda minn nisa kkurati b'atazanavir/ritonavir 300/100 mg u erbgha minn 20 tarbija (20%) twieldu lil nisa kkurati bi atazanavir/ritonavir 400/100 mg esperjenzaw bilirubin ta' skala 3-4. Ma kien hemmx l-ebda evidenza ta' suffeġra patoloġika u sitta mill-40 tarbija f'dan l-istudju rċevew fototerapija għal massimu ta' 4 ijiem. Ma kien hemmx l-ebda każ irrappurtat ta' kernicterus fi trabi tat-twelid.

Għal rakkomandazzjonijiet tad-dożagġ, ara sezzjoni 4.2 u għal dejta farmakokinetika ara sezzjoni 5.2.

Mhux magħruf jekk meta Atazanavir Mylan ma' ritonavir jingħata lil mara tqala, dan iżid l-iperbilirubinemija u jwassalx għal kernicterus fi trabi tat-twelid u fi tfal zġħar. Matul iż-żmien ta' qabel it-twelid, għandu jitqies li jsir aktar kontroll.

Treddigh

Atazanavir instab fil-halib tas-sider tal-bniedem. Bħala regola generali, nisa infettati bl-HIV m'għandhomx iredgħu lit-tarbija biex b'hekk jevitaw li jgħaddu l-HIV lit-tarbija.

Fertilità

Fi studju mhux kliniku tal-fertilità jew ta' żvilupp embrijoniku bikri fil-firien, atazanavir bidel iċ-ċiklu sesswali tagħhom mingħajr l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmati li għe rrapportat sturdament waqt li wieħed kien qed jieħdu kura b'atazanavir (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Atazanavir ġie evalwat għas-sigurtà bħala terapija mogħtija flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħra fi provi kliniċi kkontrollati f' 1,806 pazjenti adulti li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum (1,151 pazjent, b'tul ta' żmien medjan ta' 52 ġimgħa u b'tul ta' żmien massimu ta' 152 ġimgħa) jew atazanavir 300 mg b'ritonavir 100 mg darba kuljum (655 pazjent, tul ta' żmien medjan ta' 96 ġimgħa u b'tul ta' żmien medjan ta' 108 ġimgħa).

Ir-reazzjonijiet avversi kienu konsistenti bejn pazjenti li ħadu atazanavir 400 mg u pazjenti li ħadu atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, ħlief għas-suffejra u livelli għolja ta' bilirubin li ġew irrappurtati aktar ta' spiss f' pazjenti li ħadu atazanavir b'ritonavir.

Fost il-pazjenti li ħadu atazanavir 400 mg darba kuljum jew atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, l-uniċi reazzjonijiet avversi ta' xi severità li ġew irrappurtati b'mod komuni ħafna li għall-inqas kien possibbli li kellhom x'jaqsmu mat-terapija li kienet tinkludi atazanavir u wieħed jew iktar NRTIs kienu nawjsja (20%), dijarrea (10%) u suffejra (13%). Fost il-pazjenti li ħadu atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg, il-frekwenza tas-suffejra kienet ta' 19%. Fil-maġġoranza tal-każijiet, is-suffejra kienet irrappurtata fi f'tit jiem sa f'tit xhur minn meta nbdiet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Waqt sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f' pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b' atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir. Studju ta' osservazzjoni prospettiv kbir wera assoċjazzjoni bejn inċidenza miżjuda ta' mard tal-kliewi kroniku u esponiment kumulattiv għal reġimen li jkun fih atazanavir/ritonavir f' pazjenti infettati bl-HIV b'eGFR li għall-bidu tkun normali. Din l-assocjazzjoni ġiet osservata b'mod indipendenti mill-esponiment għal tenofovir disoproxil. Matul id-durata tal-kura għandu jinżamm monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-kliewi tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Valutazzjoni ta' reazzjonijiet avversi għal atazanavir hija bbażata fuq dejta tas-sigurtà minn studji kliniċi u minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza hija definita bl-użu ta' din il-konvenzjoni: komuni ħafna $\geq 1/10$, komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$, mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$, rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$, rari ħafna ($< 1/10,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skond is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk inqas serji.

| | |
|---|--|
| Disturbi fis-sistema immuni: | mhux komuni: sensitività eċċessiva |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni: | mhux komuni: tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja, żieda fl-aptit |
| Disturbi psikjatriċi: | mhux komuni: dipressjoni, disorjentament, ansjeta, nuqqas ta' rqaq, disturb fl-irqad, ħolm mhux normali |
| Disturbi fis-sistema nervuża: | komuni: uġiġħ ta' ras; mhux komuni: newropatija periferali, sinkope, amnesija, sturdament, ħedla, disgwesja |
| Disturbi fl-għajnejn: | komuni: icterus fl-għajnejn |
| Disturbi fil-qalb: | mhux komuni: torsades de pointes ^a rari: titwil tal-QTc ^a , edema, palpitazzjonijiet |
| Disturbi vaskulari: | mhux komuni: pressjoni għolja |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali: | mhux komuni: dispneja |
| Disturbi gastro-intestinali: | komuni: rimettar, dijarrea, uġiġħ addominali, dardir, dispepsja; |

| | |
|---|--|
| | mhux komuni: pankreatite, gastrite, distensjoni addominali, stomatite aphthous, gass fl-istonku, ħalq xott |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara: | komuni: suffeġra; mhux komuni: epatite, kolelitja ^a , kolesta ^a ; rari: epatosplenomegalija, kolecistite ^a |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda: | komuni: raxx; mhux komuni: eritema multiforme ^{a,b} , eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda ^{a,b} , sindromu ta' raxx dovut għall-mediċina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ^{a,b} , anġjoedema ^a , urtikarja, alopeċja, ħakk; rari: is-sindromu ta' Stevens-Johnson ^{a,b} , raxx bl-inafjet, ekzema, vażodilazzjoni |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi: | mhux komuni: atrofiya tal-muskoli, artralġja, uġiġħ fil-muskoli; rari: mijopatija |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja: | mhux komuni: nefrolitja ^a , ematurja, proteinurja, pollakurja; nefrite interstizjali, mard tal-kliewi kroniku ^a rari: uġiġħ fil-kliewi |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider: | mhux komuni: ginekomastja |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata: | komuni: għeġja; mhux komuni: uġiġħ fis-sider, telqa, deni, astenja; rari: disturbi fil-mixi |

^a Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, madankollu l-frekwenzi ġew stmati minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal atazanavir fi provi kliniċi randomizzati u kkontrollati u fi provi kliniċi disponibbli oħrajn (n = 2,321).

^b Ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficjenza gravi ta' immunità fl-istess żmien li bdew taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tinholoq reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-infezzjonijiet bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' ostjonekrosi ġew irrappurtati, b'mod partikulari f'pazjenti li ġeneralment hu magħruf li għandhom fatturi ta' riskju, marda avanzata ta' l-HIV jew espożizzjoni fit-tul għat-taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART). Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Raxx u sindromi assoċjati

Normalment, ir-raxxijiet huma eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief għal moderati li jseħħu fi żmien l-ewwel 3 ġimgħat minn meta tinbeda l-kura b'atazanavir.

Is-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindromu ta' raxx dovut għall-mediċina b'esinofilja u sintomi sistemici (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ġew irrappurtati mal-użu ta' atazanavir (ara s-sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju

L-anormalità tal-laboratorju li l-aktar li giet irrapportata f'pazjenti b'kura bi atazanavir u NRTI wiehed jew iżjed kienet zieda ta' bilirubin totali rrapportata predominantament bhala bilirubin gholi indirett [mhux konjugat] (87% grad 1, 2, 3 jew 4). Zieda ta' bilirubin totali ta' grad 3 jew 4 giet innotata (37% (6 % Grad 4). Fost il-pazjenti li kienu rċevew il-kura, ikkurati b'atazanavir 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum għal żmien medju ta' 95 ġimgħa, 53% kellhom żidiet totali ta' bilirubin ta' Grad 3-4. Fost pazjenti li qatt ma kienu hađu l-kura qabel, ikkurati b'atazanavir 300 mg darba kuljum b'100 mg ta' ritonavir darba kuljum għal perijodu ta' żmien medju ta' 96 ġimgħa, 48% kellhom zieda fil-bilirubin totali ta' Grad 3-4 (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet oħra tal-laboratorju (Grad 3 jew 4) li ġew irrapportati f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti li jirċievu l-kura bi atazanavir flimkien ma' NRTI wiehed jew iżjed inkludew: kreatina kinasi elevata (7%), serum aminotransferasi/glutamikipiruvik transaminasi elevata (ALT/SGPT) (5%), newtrofili baxxi (5%), serum aspartate aminotransferasi/glutamic-oxaloacetic transaminasi (AST/SGOT) (3 %) u lipadosi elevati(3 %).

Tnejn fil-mija tal-pazjenti taħt il-kura b'atazanavir kellhom fl-istess ħin ALT/AST Grad 3-4 u bilirubin totali ta' Grad 3-4 elevati.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju kliniku AI424-020, pazjenti pedjatriċi minn 3 xhur sa mhux aktar minn 18-il sena li rċevew jew il-formulazzjoni fi trab orali jew kapsula kienu kkurati b'atazanavir għal żmien medju ta' 115-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà f'dan l-istudju kien globalment komparabbli ma' dak li deher fl-adulti. Ġew irrappurtati kemm imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad (23%) u tat-tieni grad (1%) f'pazjenti pedjatriċi. L-aktar anormalità fil-laboratorju frekwenti rrapportata f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu atazanavir kienet livelli oġġla ta' bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet aktar mil-livelli normali ta' fuq (ULN), Grad 3-4) li seħhet f'45% tal-pazjenti.

Fl-istudji kliniċi AI424-397 u AI424-451, il-pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 3 xhur sa inqas minn 11-il xahar ta' età kellhom durata ta' kura medja b'atazanavir trab orali ta' 80 ġimgħa. Ma giet irrapportata l-ebda mewta. Il-profil tas-sigurtà f'dawn l-istudji kien b'mod ġenerali paragonabbli ma' dak osservat fi studji pedjatriċi u fuq l-adulti preċedenti. L-anormalitajiet tal-laboratorju rrapportati l-iktar ta' spiss fil-pazjenti pedjatriċi li kienu qegħdin jirċievu atazanavir trab orali kienu zieda fil-bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet ULN, Grad 3-4; 16%) u zieda fl-amylase (Grad 3-4; 33%), ġeneralment ta' oriġini mhux pankreatika. L-elevazzjoni tal-livelli ta' ALT giet irrapportata b'mod iktar frekwenti f'pazjenti pedjatriċi f'dawn l-istudji milli f'adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Pazjenti infettati bil-virus ta' l-epatite B u/jew tal-epatite Ċ

Fost l-1,151 pazjent li hađu atazanavir 400 mg darba kuljum, 177 pazjent kienu infettati wkoll b'epatite kronika B jew Ċ, u fost 655 pazjent li hađu atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, 97 pazjent ġew infettati wkoll b'epatite kronika B jew Ċ. Il-pazjenti nfettati biż-żewġ tipi ta' epatite flimkien għandhom aktar ċans li jkollhom livelli ta' linja bażi ta' transaminasi epatika elevati minn dawk li ma kellhomx epatite kronika virali. Ma kienx hemm differenza fil-frekwenza tal-livelli elevati ta' bilirubin bejn dawn il-pazjenti u dawk li ma kellhomx epatite virali. Il-frekwenza ta' epatite li tirriżulta mill-kura jew zieda ta' transaminasi f'pazjenti ko-infettati kienet taqbel meta l-kura b'atazanavir tqabblet ma' kura simili (ara sezzjoni 4.4).

Rapportar ta' effetti sekondarji suspettati

Huwa importanti li jiġu effetti sekondarji avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali elenkata f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta fil-bniedem hija limitata f'atazanavir. Voluntieri f'saħħithom ħadu doża waħda sa 1,200 mg mingħajr ma kellhom effetti sintomatiċi mhux mixtieqa. B'doži għoljin li jwasslu għal riskju għoli għall-medicina, giet innotata suffeġra minhabba iperbilirubinemia indiretta (mhux konjugata) (mhux konnessa ma' tibdil fit-test tal-funzjoni tal-fwied) jew titwil ta' l-intervall PR (ara sezzjonijiet 4.4. or 4.8).

Il-kura għal doża eċċessiva ta' atazanavir għandha tkun magħmula minn kull mezz ta' għajjuna, inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u elettrokardjogramm (ECG), u osservazzjonijiet tal-kondizzjoni klinika tal-pazjent. Jekk indikat, atazanavir mhux assorbit għandu jitneħħa billi l-pazjent jiġi mgieghel jirremetti jew b'tindifa gastrika. Jista' jintuża wkoll faham attivati biex jgħin fit-tneħħija tal-medicina mhux assorbita. M'hemmx antidot speċifiku għal doża eċċessiva ta' atazanavir. Billi atazanavir huwa metabolizzat b'mod estensiv fil-fwied u jehel hafna mal-proteini tad-demem, aktarx li dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju b'mod sinifikanti biex tneħħi din il-medicina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, inibitur tal-proteasi, kodiċi ATC: J05AE08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Atazanavir huwa azapeptide HIV-1 protease inhibitor (PI). Is-sustanza tinibixxi b'mod selettiv il-proċessar speċifiku għall-virus tal-proteini virali Gag-Pol fiċ-ċelluli infettati bl-HIV-1, b'hekk ifixkel il-formazzjoni ta' virjoli maturi u l-infezzjoni ta' ċelluli oħra.

Attività antivirali *in vitro*

Atazanavir jesibixxi anti-HIV-1 (inkluż l-gruppi kollha ta' organiżmi li evolwew minn antenat wiehed li ġew ittestjati) u anti-HIV 2 attività f'kultura ta' ċelloli.

Reżistenza

Pazjenti adulti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali

F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittratati b'atazanavir mhux ibbustjat, is-sostituzzjoni I50L, kultant flimkien ma' bidla fl-A71V, hija sostituzzjoni ta' reżistenza firmatarja għal atazanavir. Il-livelli ta' reżistenza għal atazanavir i jvarjaw minn 3.5 għal 29 drabiminhajr evidenza ta' inkroċju ta' reżistenza fenotipika għal PIs oħra. F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ittratati b'atazanavir ibbustjat, is- sostituzzjonijiet I50L ma dehtix fl-ebda pazjent mingħajr sostituzzjonijiet PI tal-linja bażi. Is-sostituzzjoni ta' N88S rari giet osservata f'pazjenti b'indeboliment viroloġiku fuq atazanavir (bil- jew mingħajr ritonavir). Filwaqt li din tista' tikkontribiwxxi għal suxxettibbiltà mnaqqsa għal atazanavir meta jseħh ma' sostituzzjonijiet ta' protease oħrajn, fi studji kliniċi, N88S waħdu ma jwassalx dejjem għal reżistenza fenotipika għal atazanavir jew ikollu impatt konsistenti fuq l-effikaċja klinika.

Tabella 3. Sostituzzjonijiet De novo fit-trattament ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura li fallew it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studju 138, 96 ġimgħa)

| Frekwenza | de novo PI sostituzzjoni (n=26) ^a |
|-----------|--|
| >20% | ħadd |
| 10-20% | ħadd |

^a Numru ta' pazjenti b'genotipi ffurmati bhala pari kklasifikati bhala fallimenti virloġikali (HIV RNA ≥ 400 kopji/ml). Is-sostituzzjoni ta' M184I/V harġet f'5/26 atazanavir/ritonavir u 7/26 pazjenti lopinavir/ritonavir/viroloġiċi li fallew, rispettivament.

Pazjenti adulti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali

F'pazjenti li kienu għaddew minn kura antiretrovirali minn Studji 009, 043, u 045, ġew stabbiliti 100 iżolati minn pazjenti nnominati bhala fallimenti viroloġiċi fuq kura li kienet tinkludi jew atazanavir, atazanavir + ritonavir, jew atazanavir + saquinavir li żviluppaw reżistenza għal atazanavir. Mis-60 iżolat mill-pazjenti kkurati jew b'atazanavir jew b'atazanavir + ritonavir, 18 (30%) urew il-fenotip ta' I50L li qabel kien muri f'pazjenti li qatt qabel ma hadu kura antiretrovirali.

Tabella 4. Sostituzzjonijiet De novo f'pazjenti li kienu għaddew minn kura li fallelw it-terapija b'atazanavir + ritonavir (Studji 045, 48 ġimgħa)

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

^a Numru ta' pazjenti b'ġenitotipi fformati bhala pari ikklassifikati bhala fallimenti viroloġikali (HIV RNA \geq 400 kopja/ml).

^b Għaxar pazjenti kellhom reżistenza fenotipika tal-linjabazi għal atazanavir + ritonavir (bidla tal-*fold* [FC]>5.2). Suxxettibilità FC fil-kultura taċ-ċellula a paragon mar-referenza tal-wild type kienet evalwata permezz ta' PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA) L-ebda sostituzzjoni de novo (ara Tabella 4) ma hi speċifika għal atazanavir u għandha mnejn tirrifletti l-ħruġ mill-ġdid ta' reżistenza arkivjata fuq atazanavir + ritonavir fi Studju 045 ta' popolazzjoni li għaddiet minn kura.

Ir-reżistenza f'pazjenti li hadu trattament antiretrovirali tirriżulta primarjament permezz tal-akkumulazzjoni tas-sostituzzjonijiet maġġuri u minuri tar-reżistenza li ġew deskritti qabel li kienu nvoluti f'reżistenza ta' inibitur ta' protease.

Riżultati kliniċi

F'pazjenti adulti li ma jkunux hadu kura antiretrovirali qabel

Studju 138 huwa prova prospettiva, multiċentri, open-label, randomizzata, internazzjonali ta' pazjent li ma hadux kura, li tqabbel atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) ma' lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg darbtejn kuljum), kull waħda flimkien ma' doża fissa ta' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum). Il-fergħa ta' atazanavir/ritonavir auriet effikaċja antivirali simili (mhux inferjuri) meta mqabbla mal-fergħa ta' lopinavir/ritonavir, kif evalwat mill-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 50 kopji/ml f'ġimgħa 48: (Tabella 5).

Analizi tad-dejta matul is-96 ġimgħa ta' trattament wrew id-durabilità tal-attività antivirali (Tabella 5).

Tabella 5: Rizultati ta' l-effikaċja fi Studju 138

| Parametru | Atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg darba kuljum) n=440 | | Lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg darbtejn kuljum) n=443 | |
|---|---|---------------|---|---------------|
| | Ġimgha 48 | Ġimgha 96 | Ġimgha 48 | Ġimgha 96 |
| HIV RNA <50 kopja/ml, % | | | | |
| Il-pazjenti kollha ^d | 78 | 74 | 76 | 68 |
| Stima tad-differenza [95 % CI] ^d | Ġimgha 48: 1.7% [-3.8%, 7.1%] Ġimgha 96: 6.1% [0.3%, 12.0%] | | | |
| Analizi skont il-protokoll ^e | 86 (n=392 ^f) | 91 (n=352) | 89 (n=372) | 89 (n=331) |
| Stima tad-differenza ^e [95 % CI] | Ġimgha 48: -3% [-7.6%, 1.5%] Ġimgha 96: 2.2% [-2.3%, 6.7%] | | | |
| HIV RNA <50 kopja/ml, % skont il-Karatteristika tal-Linjabażi^d | | | | |
| HIV RNA <100,000 kopja/ml | 82 (n=217) | 75 (n=217) | 81 (n=218) | 70 (n=218) |
| ≥100,000 kopja/ml | 74 (n=223) | 74 (n=223) | 72 (n=225) | 66 (n=225) |
| Għadd CD4 <50 ċellula/mm ³ | 78 (n=58) | 78 (n=58) | 63 (n=48) | 58 (n=48) |
| 50 sa <100 ċellula/mm ³ | 76 (n=45) | 71 (n=45) | 69 (n=29) | 69 (n=29) |
| 100 sa <200 ċellula /mm ³ | 75 (n=106) | 71 (n=106) | 78 (n=134) | 70 (n=134) |
| ≥200 ċellula/mm ³ | 80 (n=222) | 76 (n=222) | 80 (n=228) | 69 (n=228) |
| Bidla Medja fil-HIV RNA mil-Linja Bażi, log₁₀ kopji/ml | | | | |
| Il-pazjenti kollha | -3.09 (n=397) | -3.21 (n=360) | -3.13 (n=379) | -3.19 (n=340) |
| Bidla Medja fil-CD4 mil-Linja Bażi, ċelloli/mm³ | | | | |
| Il-pazjenti kollha | 203 (n=370) | 268 (n=336) | 219 (n=363) | 290 (n=317) |
| Bidla Medja fil-CD4 mill-Linja Bażi, ċelluli/mm³ skont il-Karatteristiċi tal-Linja Bażi | | | | |
| HIV RNA <100,000 kopja/ml | 179 (n=183) | 243 (n=163) | 194 (n=183) | 267 (n=152) |
| ≥100,000 kopja/ml | 227 (n=187) | 291 (n=173) | 245 (n=180) | 310 (n=165) |

^a Għadd medju ta' ċelluli tal-linja bażi fil-CD4 kien 214 ċellula/mm³ (firxa minn 2 sa 810 ċellula/mm³) u l-plażma medja tal-linja bażi HIV-1 RNA kien 4.94 log₁₀ kopji /ml (firxa minn 2.6 sa 5.88 log₁₀ kopja/ml).

^b Atazanavir/RTV ma' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^c Lopinavir/RTV ma' tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (pilloli ta' doża fissa ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^d Analizi ta' dawk li bihsiebhom imorru għall-kura, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bhala fallimenti.

^e Analizi skont il-protokoll: Barra dawk li ma komplewx u pazjenti b' devjazzjonijiet maġġuri tal-protokoll.

^f Numru ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati.

Dejta dwar l-irtirar ta' ritonavir mir-regim imsahħaħ b' atazanavir (ara wkoll sezzjoni 4.4) Studju 136 (INDUMA)

Fi studju randomizzat, komparattiv u b'tikketta mikxufa li sar wara fażi ta' induzzjoni ta' 26 sa 30 ġimgha b' atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg darba kuljum u żewġ NRTIs, atazanavir mhux imsahħaħ 400 mg darba kuljum u żewġ NRTIs li ngħataw matul fażi ta' manutenzjoni ta' 48 ġimgha (n=87) kellhom effikaċja antivirali simili meta mqabbla ma' atazanavir + ritonavir u żewġ NRTIs (n=85) f'individwi infettati bl-HIV b'replikazzjoni tal-HIV kompletament mrażżna, kif ġie vvalutat mill-proporzjon ta' individwi b'HIV RNA < 50 kopja/ml: 78% tal-individwi fuq atazanavir mhux imsahħaħ u żewġ NRTIs meta mqabbla ma' 75% fuq atazanavir + ritonavir u żewġ NRTIs.

Ħdax-il individwu (13%) fil-grupp ta' atazanavir mhux imsahħaħ u 6 (7%) fil-grupp ta' atazanavir + ritonavir, kellhom rikaduta viroloġika. Erba' individwi fil-grupp ta' atazanavir mhux

imsahhaħ u 2 fil-grupp ta' atazanavir + ritonavir kellhom HIV RNA > 500 kopja/ml matul il-faži ta' manutenzjoni. L-ebda individwu f'ebda grupp ma wera t-tfaččjar ta' rezistenza għall-inibitur tal-protease. Is-sostituzzjoni M184V f'reverse transcriptase, li tagħti rezistenza lil lamivudine u lil emtricitabine, instabet f'żewġ individwi fil-grupp ta' atazanavir mhux imsahhaħ u f'individwu wiehed fil-grupp ta' atazanavir + ritonavir.

Kien hemm anqas twaqqif tal-kura fil-grupp ta' atazanavir mhux imsahhaħ (1 kontra 4 individwi fil-grupp ta' atazanavir + ritonavir). Kien hemm inqas iperbilirubinemija u suffejra fil-grupp ta' atazanavir mhux imsahhaħ meta mqabbla mal-grupp ta' atazanavir + ritonavir (18 u 28 individwu, rispettivament).

F'pazjenti adulti li diġà ħadu kura antiretrovirali

Studju 045 huwa studju fuq baži każwali, b'aktar minn centru wiehed, fuq baži każwali li jqabbel atazanavir/ritonavir (300/100 mg darba kuljum) u atazanavir/saquinavir (400/1,200 mg darba kuljum, u ma' lopinavir + ritonavir (400/100 mg flimkien f'doża fissa kombinata, darbtejn kuljum), kull waħda flimkien ma' tenofovir disoproxil fumarate (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8) u NRTI wiehed, f' pazjenti li kellhom falliment virologiku f'żewġ kuri jew iżjed mogħtija qabel li kien fihom għallinqas PI, NRTI u NNRTI wiehed. F'pazjenti fuq baži każwali l-hin medju ta' l-espozizzjoni preċedenti antiretrovirali kien ta' 138 ġimgha għal PIs, 281 ġimgha għal NRTIs, u 85 ġimgha għal NNRTIs. Bħala linja baži, 34% tal-pazjenti ħadu PI u 60% ħadu NNRTI. Ħmistax mill-120 (13%) pazjent li ħadu atazanavir + fergħa ta' trattament ta' ritonavir u 17 mill-123 (14%) pazjent li ħadu fergħa ta' lopinavir + ritonavir kellhom erba' sostituzzjonijiet ta' L10, M46, I54, V82, I84, u L90 jew iżjed. Tnejn u tletin fil-mija tal-pazjenti fl-istudju kellhom razza virali b'inqas minn żewġ sostituzzjonijiet ta' NRTI.

Il-punt finali primarju kien id-differenza fuq medja ta' żmien mill-bidla mil-linja baži tal-HIV RNA matul 48 ġimgha (Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati ta' Effikaċja f'Ġimgha 48^a u f'Ġimgha 96 (Studju 045)

| Parametru | ATV/RTV ^b (300 mg/ 100 mg darba kuljum) n=120 | | LPV/RTV ^c (400 mg/ 100 mg darbtejn kuljum) n=123 | | Differenza skont il-Medja tal-Hin ATV/RTV-LPV/RTV [97.5% CI ^d] | |
|--|--|-----------------|---|-----------------|---|-----------------------|
| | Ġimgha 48 | Ġimgha 96 | Ġimgha 48 | Ġimgha 96 | Ġimgha 48 | Ġimgha 96 |
| HIV RNA Bidla Medja mill-Linja Baži, log₁₀ kopji/ml | | | | | | |
| Il-pazjenti kollha | -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 kopja/ml, %^f (min rrisponda/evalwabbli) | | | | | | |
| Il-pazjenti kollha | 36 (43/120) | 32 (38/120) | 42 (52/123) | 35 (41/118) | NA | NA |
| HIV RNA <50 kopji/ml skont is-sostituzzjonijiet PI tal-linja baži magħzula,^{f,g} % (responditur/evalwabbli) | | | | | | |
| 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 Bidla Medja mill-Linja Baži, cells/mm³ | | | | | | |
| Il-pazjenti kollha | 110 (n=83) | 122 (n=60) | 121 (n=94) | 154 (n=60) | NA | NA |

^a L-għadd tač-čelluli CD4 tal-medja tal-linja baži kien 337 čellula/mm³ (firxa: minn 14 sa 1,543 čellula/mm³) u l-livell medju tal-linja baži tal-plażma HIV-1 RNA kien 4.4 log₁₀ kopji/ml (firxa minn 2.6 sa 5.88 log₁₀ kopji/ml):

^b ATV/RTV b'tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli 300 mg/200 mg darba kuljum),

^c LPV/RTV b'tenofovir/disoproxil fumarate/emtricitabine (doża fissa ta' pilloli ta' 300 mg/200 mg darba kuljum).

^d Intervall ta' konfidenza

^e Numru ta' pazjenti evalwabbli.

^f Analizi ta' dawk bil-Ħsieb li jiġu kkurati, bil-valuri nieqsa kkunsidrati bħala fallimenti. Dawk li wieġbu fuq LPV/RTV li temmew il-kura qabel il-Ġimgha 96 thallew barra mill-analizi ta' Ġimgha 96. Il-proporzjon ta' pazjenti b'HIV RNA < 400 kopja/ml kienu 53% u 43% għal ATV/RTV u 54% u 46% għal LPV/RTV fil-ġimghat 48 u 96 rispettivament.

^g Sostituzzjonijiet magħzula nkluzi kwalunkwe tibdil fil-pożizzjonijiet L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, u L90 (0-2, 3, 4 jew aktar) fil-linja bażi. NA = ma japplikax.

Matul it-48 ġimgha ta' trattament, it-tibdil medju mill-linja bażi fil-livelli HIV RNA għal atazanavir + ritonavir u lopinavir + ritonavir kienu l-simili (mhux inferjuri). Kien hemm riżultati konsistenti bil-metodu ta' analizi fejn l-aħħar osservazzjoni ġiet mgħoddija 'l quddiem (differenza fuq medja ta' żmien ta' 0.11, intervall ta' fiduċja 97.5% [-0.15, 0.36]). Skont l-analizi hekk kif ikkurati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA < 400 kopji/ml (< 50 kopji/ml) li ħadu atazanavir + ritonavir u fergħa ta' lopinavir + ritonavir kien ta' 55% (40%) u 56% (46%) rispettivament.

Matul is-96 ġimgha ta' kura, il-bidliet medji mill-linja bażi fl-HIV RNA għal atazanavir + ritonavir u lopinavir + ritonavir, issodisfaw il-kriterji ta' mingħajr inferjorità ibbażati fuq każijiet osservati. Inkisbu riżultati konsistenti bil-metodu ta' analizi fejn l-aħħar osservazzjoni ġiet mgħoddija 'l quddiem. Skont l-analizi hekk kif trattati, meta teskludi l-valuri nieqsa, il-proporzjon ta' pazjenti bl-HIV RNA < 400 kopji/ml (<50 kopji/ml) għal atazanavir + ritonavir kien ta' 84% (72%) u għal lopinavir + ritonavir kien ta' 82% (72%). Importanti li wieħed jinnota li fil-hin ta' l-analizi tas-96 ġimgha, 48 % tal-pazjenti totali baqgħu fl-istudju.

Atazanavir + saquinavir jidher li hu inferjuri għal lopinavir + ritonavir.

Popolazzjoni pedjatrika

Evalwazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' atazanavir huma bbażati fuq tagħrif miġbur mill-prova klinika, open-label, multiċentrika AI424-020, li saret fuq pazjenti bejn l-etajiet ta' 3 xhur sa 21 sena. Globalment f'dan l-istudju, 182 pazjent pedjatriku (81 pazjent li qatt ma kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat u 101 li kienu kkurati b'antiretrovirali fil-passat), irċivew atazanavir darba kuljum (f'għamla ta' kapsula jew trab) bi jew mingħajr ritonavir, flimkien ma' żewġ NRTIs.

Id-dejta klinika miskuba minn dan l-istudju mhijiex adegwata biex tiġġustifika l-użu ta' atazanavir (bi jew mingħajr ritonavir) fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Dejta dwar effikaċja osservata fil-41 pazjent pedjatriku li kellhom minn 6 snin sa mhux aktar minn 18-il sena li ħadu l-kapsuli ta' atazanavir hi ppreżentata f'Tabella 7. Għal pazjenti pedjatriki li qatt ma kienu kkurati fil-passat, il-linja bażi għal għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 344 ċellula/mm³ (medda: 2 sa 800 ċellula/mm³) u linja bażi medja tal-HIV 1 RNA fil-plażma ta' 4.67 log₁₀ kopji/ml (medda 3.70 sa 5.00 log₁₀ kopji/ml). Għal pazjenti pedjatriki li kienu kkurati fil-passat, il-linja bażi medja tal-għadd ta' ċelluli CD4 kienet ta' 522 ċellula/mm³ (medda: 100 sa 1,157 ċellula/mm³) u livelli medji fil-linja bażi tal-HIV 1 RNA fil-plażma kienu ta' 4.09 log₁₀ kopji/ml (firxa: 3.28 sa 5.00 log₁₀ kopji/ml).

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja (pazjenti pedjatriki minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena) f'Ġimgha 48 (Studju AI424-020)

| Parametru | Pazjenti li Qatt Ma Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli Atazanavir /ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=16 | Pazjenti li Kienu Kkurati fil-Passat b'kapsuli Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg darba kuljum) n=25 |
|---|---|--|
| HIV RNA <50 kopji/ml, %^a | | |
| Il-pazjenti kollha | 81 (13/16) | 24 (6/25) |

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| HIV RNA <400 kopji/ml, %^a | | |
| Il-pazjenti kollha | 88 (14/16) | 32 (8/25) |
| Bidla Medja mil-linja baži ta' CD4, ċelluli/mm³ | | |
| Il-pazjenti kollha | 293 (n=14 ^b) | 229 (n=14 ^b) |
| HIV RNA <50 kopji/ml minn sostituzzjonijiet PI magħżula fil-linja baži^c % (dawk li rrispondew/li jistghu jiġu evalwati^d) | | |
| 0-2 | NA | 27 (4/15) |
| 3 | NA | - |
| ≥4 | NA | 0 (0/3) |

^a Analizi intent-to-treat, b'valuri nieqsa kkunsidrati bħala falliment.

^b Għadd ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati

^c PI magħguri L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minuri: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Jinkludi pazjenti b'dejta ta' rezistenza fil-linja baži.

NA = mhux applikabbli.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' atazanavir giet evalwata f'voluntiera adulti b'saħħithom u f'pazjenti infettati bl-HIV; ma deheru ebda differenzi sinjifikanti bejn iż-żewġ gruppi. Il-farmakokinetiċi ta' atazanavir juru dispożizzjoni mhux lineari.

Assorbiment

F'pazjenti infettati bl-HIV, (n=33 studji kombinati), wara li ngħataw hafna doži ta' atazanavir 300 mg darba kuljum b'ritonavir 100 mg darba kuljum ma' l-ikel, il-medja ġeometrika (CV%) għal atazanavir, C_{max} ta' 4,466 (42%) ng/ml, b'hin għal C_{max} ta' madwar 2.5 sigħat. Il-medja ġeometrika (CV%) għal atazanavir C_{min} u AUC kienet 654 (76%) ng/ml u 44,185 (51%) ng•h/ml, rispettivament.

F'pazjenti infettati bl-HIV (n=13), l-ġhoti ta' doži multipli ta' atazanavir 400 mg (mingħajr ritonavir) darba kuljum mal-ikel wassal għal medja ġeometrika (CV%) għas-C_{max} ta' atazanavir ta' 2,298 (71) ng/ml, b'hin ta' madwar sagħtejn għas-C_{max}. Il-medja ġeometrika (CV%) għas-C_{min} u l-AUC ta' atazanavir kienu ta' 120 (109) ng/ml u ta' 14,874 (91) ng•h/ml, rispettivament.

Effetti ta' l-ikel

L-ġhoti fl-istess hin ta' atazanavir u ritonavir ma' l-ikel jottimizza l-bijodisponibbiltà ta' atazanavir. L-ġhoti fl-istess hin ta' doża wahda ta' 300 mg ta' atazanavir u ta' doża ta' 100-mg ta' ritonavir ma' ikla ħafifa rriżultat f'żieda ta' 33% fl-AUC u f'żieda ta' 40% kemm fis-C_{max} kif ukoll fil-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa ta' atazanavir fir-rigward ta' l-istat ta' sawm. L-ġhoti fl-istess hin ta' ikla b'ammont kbir ta' xaham ma affettwax l-AUC ta' atazanavir fir-rigward tal-kundizzjonijiet ta' sawm u s-C_{max} kien fi hdn il-11% tal-valuri ta' sawm. Il-koncentrazzjoni ta' 24 siegħa wara ikla b'ħafna xaham żdiedet b'madwar 33% minħabba assorbiment imdewwem; it-T_{max} medjan żdied minn 2.0 għal 5.0 sigħat. L-ġhoti ta' atazanavir ma' ritonavir jew ma' ikla ħafifa jew ma' ikla li kien fiha ħafna xaham, il-koeffiċjent tal-varjazzjoni ta' AUC u C_{max} naqas bejn wieħed u ieħor b'25% meta mqabbel ma' meta ingħata fi stat ta' sawm. Biex tiżdied il-bijo-disponibilità u titnaqqas il-varjabilità, atazanavir għandu jittiehed ma' l-ikel.

Distribuzzjoni

Atazanavir jehel b'rata ta' bejn wieħed u ieħor 86% mal-proteini tad-demman uman f'koncentrazzjoni li tvarja minn 100 sa 10,000 ng/ml. Atazanavir jingħaqad kemm mal-glikoproteina alpha-1-acid (AAG) kif ukoll ma' l-albumina bl-istess ammont (rispettivament 89% u 86% f'1,000 ng/ml). Fi studju ta' aktar minn doża wahda f'pazjenti nfettati bl-HIV mogħtija doži ta' 400 mg, atazanavir darba kuljum ma' ikla ħafifa għal 12-il ġimgha, atazanavir instab fil-likwidu ċerebro-spinali u fis-semen.

Bijotrasformazzjoni

Minn studji fil-bniedem u minn studji *in vitro* fejn intużaw mikrosomi epatici umani sar magħruf li atazanavir ġie metabolizzat prinċipalment bl-iżożimu ta' CYP3A4 għal metaboliti ossiġenati. Il-metaboliti joħorġu fil-bili kemm bhala metaboliti liberi jew bhala metaboliti glukuronidati. Passaġġi metabolici oħra huma N-dealkilazzjoni u idrolisi. Ġew ikkaratterizzati żewġ metaboliti minuri ta' atazanavir fil-plażma. L-ebda metabolit *in vitro* ma wera attività antivirali.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 400 mg ta' ¹⁴C-atazanavir, 79% u 13% tat-total tar-radjuattività ġie rkuprat rispettivament fil-purgar u fl-urina. Mill-mediċina mogħtija, madwar 20% u 7% tal-mediċina mhux mibdula ġiet irkuprata rispettivament fil-purgar u fl-urina. Il-medja ta' mediċina mhux mibdula li harġet fl-urina kienet ta' 7% wara ġimagħtejn li nġhatat doża ta' 800 mg darba kuljum. F'pazjenti adulti infettati bl-HIV (n=33, studji kombinati), il-*half-life* medju fi hdan intervall ta' dożaġġ għal atazanavir kien ta' 12-il siegħa wara li l-pazjenti nġhataw doża ta' 300 mg kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' ikla hafifa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

F'nies f'saħħithom, l-eliminazzjoni renali ta' atazanavir mhux mibdul kienet ta' madwar 7% tad-doża li nġhatat. M'hemmx tagħrif farmakokinetiku għal atazanavir b'ritonavir f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi. Atazanavir (mingħajr ritonavir) kien studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi (n=20), li jinkludu dawk fuq l-emodijalisi, f'doži multipli ta' 400 mg darba kuljum. Għalkemm dan l-istudju kellu xi limitazzjonijiet (i.e., konċentrazzjonijiet ta' mediċina mhux imwaħħla ma kinux studjati), ir-riżultati ssuġġerew li l-parametri farmakokinetici ta' atazanavir tnaqqsu bi 30% sa 50% tal-pazjenti li kienu fuq l-emodijalisi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-mekkanizmu ta' dan it-tnaqqis mhuwiex magħruf. (Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Atazanavir jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Atazanavir (mingħajr ritonavir) ġie studjat fuq individwi adulti b'indeboliment epatiku ta' natura moderata sa severa (14-il individwu b'Child-Pugh tal-Klassi B u żewġ individwi b'Child-Pugh tal-Klassi C) wara doża unika ta' 400 mg. L-AUC_(0-∞) medja kienet 42% aktar f'individwi b'indeboliment tal-funzjoni epatika milli f'individwi b'saħħithom. Il-*half-life* medja ta' atazanavir f'individwi b'indeboliment tal-funzjoni epatika kienet ta' 12.1 sigħat meta mqabbla ma' 6.4 sigħat f'individwi b'saħħithom. Għad ma ġewx studjati l-effetti ta' hsara epatika fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir wara doża ta' 300 mg ma' ritonavir. Il-konċentrazzjoni ta' atazanavir ma' jew mingħajr ritonavir mistennija tiżdied f'pazjenti li jbatu minn hsara moderata jew qawwija fil-funzjoni epatika (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 and 4.4).

Età/sex

Sar studju fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir fuq 59 persuna f'saħħithom, nisa u rġiel (29 żgħażaġh, 30 anzjani). Ma kienx hemm differenzi klinikament importanti fil-farmakokinetika minhabba l-età jew is-sess.

Razza

Skond l-analiżi farmakokinetika fuq popolazzjoni minn kampjuni ta' provi klinici ta' Fażi II, ma dehrux effetti fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir minhabba r-razza.

Tqala

It-tagħrif farmakokinetiku minn nisa tqal infettati bl-HIV li kienu qegħdin jirċievu kapsuli ta' atazanavir ma' ritonavir huwa pprezentat fit-Tabella 8.

Tabella 8: Farmakokinetika fl-Istat Fiss ta' Atazanavir ma' ritonavir f'Nisa Tqal Infettati bl-HIV fi Stat Mhux Sajjem

| | atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg | | |
|---|--|--------------------|-----------------------------------|
| Parametru Farmakokinetiku | 2 trimestru (n=9) | 3 trimestru (n=20) | wara t-twelid ^a (n=36) |
| C _{max} ng/mL Medja ġeometrika (CV%) | 3,729.09 (39) | 3,291.46 (48) | 5,649.10 (31) |
| AUC ng•h/mL Medja ġeometrika (CV%) | 34,399.1 (37) | 34,251.5 (43) | 60,532.7 (33) |
| C _{min} ng/mL ^b Medja ġeometrika (CV%) | 663.78 (36) | 668.48 (50) | 1,420.64 (47) |

^a L-ogħla konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u l-AUCs instabu li kienu madwar 26-40% oghla matul il-perjodu ta' wara t-twelid (4-12-il ġimgħa) minn dawk osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV. Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi fil-plażma ta' atazanavir kienu madwar darbtejn oghla milli fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq meta mqabbel ma' dawk osservati storikament f'pazjenti mhux tqal infettati bl-HIV.

^b C_{min} hija konċentrazzjoni 24 siegħa wara d-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm tendenza lejn tneħħija oghla fi tfal iżgħar meta mqabbla mal-piż normalizzat tal-ġisem. Bħala riżultat, ġew osservati proporzjonijiet akbar bejn l-ogħla konċentrazzjonijiet u l-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi, madanakollu, id-doži rakkomandati, il-medja ġeometrika u l-espożizzjonijiet ta' atazanavir (C_{min}, C_{max} u AUC) f'pazjenti pedjatriċi huma mistennija li jkunu simili għal dawk osservati fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà qabel l-użu kliniku

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fi ġrieden, firien u klieb, l-effetti relatati ma' atazanavir li nstabu kienu l-iktar limitati għall-fwied u kienu jinkludi ġeneralment żidiet minimali għal moderati fil-livelli tas-serum bilirubin u ta' l-enżimi tal-fwied, vakwolazzjoni u ipertrofija epatoċellulari, u, fil-ġrieden nisa biss, nekrosi epatika ta' ċellula waħda. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir fil-ġrieden (irġiel), firien, u klieb f'doži li għandhom x'jaqsmu ma bidliet epatiċi kienet l-istess daqs dik osservata fil-bniedem wara li nġhata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-ġrieden nisa, l-espożizzjoni għal atazanavir għal doża li pproduċiet nekrosi ta' ċellula waħda kienet 12-il-darba iktar milli meta l-bniedem jingħata doża ta' 400 mg darba kuljum. Fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden jew fil-klieb, iż-żidiet fil-livelli tas-serum kolesterol u tal-glucose kienu minn minimi għal moderati.

Waqt studji *in vitro*, materjal kardijaku uman ikklonjat tal-potassju (hERG), kien impedit bi 15% f'konċentrazzjoni (30 µM) ta' atazanavir li tikkorrispondi għal 30 darba l-konċentrazzjoni ta' droga libera C_{max} fin-nies. Konċentrazzjonijiet simili ta' atazanavir ziedu bi 13% iż-żmien li fih tista' ssir azzjoni (APD₉₀) fi studju ta' fibri tal-fenek Purkinje. Bidliet elettrokardjografici (sinus bradycardia, titwil ta' l-intervall PR, titwil ta' l-intervall QT u titwil tal-kumpless QRS) kienu osservati biss fi studju inizjali tat-tossiċità orali ta' ġimgħtejn, li sar fil-klieb. Studji sussegwenti ta' tossiċità orali fil-klieb li damu 9 xhur ma wrew ebda bidla elettrokardjografika relatata mad-drogi. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tagħrif mhux kliniku mhijiex magħrufa. Mhux eskluż il-potenzjal ta' l-effetti kardijaci ta' dan il-prodott fil-bniedem (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'każi ta' doża eċċessiva, it-titwil ta' l-intervall PR għandu jiġi ikkonsidrat (ara sezzjoni 4.9).

Fi studji fuq il-fertilità u l-iżvilupp kmieni embrijoniku fil-firien, atazanavir biddel iċ-ċiklu ta' l-oestrus bla ma kellu effett fuq it-tghammir u fuq il-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-firien jew fil-fniek f'doži tossiċi materni. Fil-fniek tqal ġew osservati leżjonijiet imdaqqs in fl-istonku u fl-intestini tal-fenka mejta jew moribonda b'doži materni darbtejn u 4 darbiet l-ogħla doża amministrata waqt l-istudju dwar l-iżvilupp definittiv ta' l-embriju. Fil-valutazzjoni ta' l-iżvilupp, qabel u wara t-twelid, fil-firien, atazanavir għab tnaqqis temporanju fil-piż korporali tal-frieħ, b'doża tossika materna. Il-preżenza sistematika ta' atazanavir f'doži li wasslu għal tossiċità materna, kienet millinqas daqs jew xi ftit iktar minn dik osservata fil-bniedem meta mogħtija doża ta' 400 mg darba kuljum.

Atazanavir ħareġ negattiv f'analizi ta' mutazzjoni-riversa ta' Ames iżda kkaġuna aberazzjonijiet kromosomali *in vitro* fl-assenza u fil-preżenza t'attivazzjoni metabolika. Fi studji *in vivo* f'firien, atazanavir ma kkaġunax mikronuklei fl-għadam tal-mudullun, ħsara tad-DNA fid-duwodenu (analizi kometa), jew fejqan mhux mistenni ta' DNA fil-fwied għall-koncentrazzjonijiet tal-plażma u tat-tessuti li jeċċedu dawk li kienu klastoġeniċi *in vitro*.

Minn studji fit-tul tal-karċinoġenità ta' atazanavir fil-ġrieden u fil-firien, kien hemm numru akbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa biss. L-inċidenza ikbar ta' adenomi epatiċi beninni fil-ġrieden nisa kienet x'aktarx sekondarja għat-tibdil ċitotossiku fil-fwied li dehru b'nekrosi f'ċellula waħda u huma kkonsidrati li ma għandhom l-ebda relevanza fil-bniedem f'dozi terapewtiċi intenzjonati. Ma kienx hemm evidenza tumoriġenika fil-ġrieden u fil-firien irġiel.

Minn studju *in vitro* fuq l-irritazzjoni ta' l-għajnejn sar magħruf li atazanavir żied l-opaċità fl-għajnejn tal-barrin, u dan jindika li atazanavir jista' jkun irritanti fl-għajnejn meta jiġi f'kuntatt dirett ma' l-għajnejn.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Lactose monohydrate
Crospovidone
Magnesium stearate

Għatu tal-qoxra tal-kapsula ta' 150 mg

Iron oxide red (E172)
Titanium dioxide (E171)
Patent blue V (E131)
Ġelatina

Korp tal-qoxra tal-kapsula ta' 150 mg

Titanium dioxide (E171)
Patent blue V (E131)
Ġelatina

Għatu tal-qoxra tal-kapsula ta' 200 mg

Titanium dioxide (E171)
Indigo Carmine (E132)
Ġelatina

Korp tal-qoxra tal-kapsula ta' 200 mg

Iron oxide yellow (E172)
Titanium dioxide (E171)
Patent blue V (E131)
Ġelatina

Għatu tal-qoxra tal-kapsula ta' 300 mg

Iron oxide yellow (E172)

Iron oxide red (E172)
Titanium dioxide (E171)
Ġelatina

Korp tal-qoxra tal-kapsula ta' 300 mg

Iron oxide red (E172)
Titanium dioxide (E171)
Patent blue V (E131)
Ġelatina

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol
Soluzzjoni ta' ammonia, koncentrata
Iron oxide black (E172)
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Għall-fliexken: Uża fi żmien 90 jum wara li tiffthu għall-ewwel darba

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen f' temperatura taht 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

150 mg

OPA/Aluminju/PVC - Folji tal-aluminju li jkun fihom 60, 60 x 1 (doża waħda) kapsula.
Għal folji tal-PVC/PVDC/Aluminju li jkun fihom 60, 60 x 1 (doża waħda) kapsula.
Flixxun tal-HDPE b' għatu bil-kamin tal-polypropylene li jkun fih 60 kapsula.

200 mg

OPA/Aluminju/PVC - Folji tal-aluminju li jkun fihom 60, 60 x 1 (doża waħda) kapsula.
Għal folji tal-PVC/PVDC/Aluminju li jkun fihom 30, 60, 60 x 1 (doża waħda) kapsula.
Flixxun tal-HDPE b' għatu bil-kamin tal-polypropylene li jkun fih 60 kapsula.

300 mg

OPA/Aluminju/PVC - Folji tal-aluminju li jkun fihom 30, 30 x 1 (doża waħda) kapsula.
Għal folji tal-PVC/PVDC/Aluminju li jkun fihom 30, 30 x 1 (doża waħda) kapsula.
Flixxun tal-HDPE b' għatu bil-kamin tal-polypropylene li jkun fih 30, 90 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 22 awissu, 2016

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Germany

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 150 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa.
60 x 1 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 150 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin.
atazanavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-FLIXKUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 150 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' atazanavir (bħala sulphate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu shaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetah: Uża fi żmien 90 jum
Data meta nfetah:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1091/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-FLIXKUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 150 MG**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' atazanavir (bħala sulphate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetaħ: Uża fi żmien 90 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1091/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 200 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' atazanavir (bħala sulphate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
60 kapsula iebsa.
60 x 1 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 200 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin.
atazanavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FLIXKUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 200 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetħ: Uża fi żmien 90 jum
Data meta nfetħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1091/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 200 MG**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' atazanavir (bħala sulphate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetah: Uża fi żmien 90 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1091/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-KARTUNA BIL-FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 300 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin.
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa għandha 300 mg atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa.
30 x 1 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli ibsin għandhom jinbelgħu sħaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 300 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin.
atazanavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Mylan S.A.S.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-FLIXKUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 300 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 300 mg ta' atazanavir (bħala sulphate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa.
90 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetħ: Uża fi żmien 90 jum
Data meta nfetħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umditja'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN GHALL-KAPSULI IBSIN TA' 300 MG**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin
atazanavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 300 mg ta' atazanavir (bħala sulphate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa.
90 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ. Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ġaladarba jinfetaħ: Uża fi żmien 90 jum

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Ahžen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin
Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin
Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin

atazanavir

Aqra l-fuljett ta' taghrif kollu bir-reqqa qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Atazanavir Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Atazanavir Mylan
3. Kif għandek tiehu Atazanavir Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Atazanavir Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Atazanavir Mylan u għalxiex jintuża

Atazanavir Mylan huwa medicina antivirali (jew antiretrovirali). Huwa wiehed mill-grupp magħruf bhala *inibituri tal-proteas*. Dawn il-medicini jikkontrollaw l-infezzjoni tal-Human Immunodeficiency Virus (HIV) billi jwaqqfu proteina li l-HIV għandu bżonn biex ikun jista' jimmultiplika. Huma jaħdmu billi jnaqqsu l-ammont ta' HIV f'gismek u dan, min-naħa tiegħu jsaħħah is-sistema ta' immunità. B'hekk Atazanavir Mylan inaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni ta' l-HIV.

Il-kapsuli Atazanavir Mylan jistgħu jintużaw minn adulti u tfal li mhumiex iżgħar minn 6 snin. It-tabib tiegħek kitiblek ir-riċetta għal Atazanavir Mylan għax int infettat bl-HIV li jikkawża Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Normalment jintuża flimkien ma' medicini oħra li jaħdmu kontra l-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek x'medicini flimkien ma' Atazanavir Mylan huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Atazanavir Mylan

Tihux Atazanavir Mylan

- **jekk inti allergiku** għal atazanavir jew għal xi ingredjenti oħra ta' din il-medicina (imnizzla f'taqsima 6)
- **jekk għandek problemi tal-fwied moderati għal serji.** It-tabib tiegħek se jjer jevalwa kif inhi l-marda tal-fwied tiegħek qabel ma jiddeċiedi tistax tiehu Atazanavir Mylan
- **jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini aqra wkoll:** *Medicini oħra u Atazanavir Mylan*
 - rifampicin, antibijotiku li jintuża kontra t-tuberkulosi
 - astemizole jew terfenadine (jintuża hafna kontra sintomi ta' allergija, dawn il-medicini jistgħu jingħataw mingħajr riċetta); cisapride (jintuża kontra rifluss gastriku, xi kultant imsejjah hruq ta' stonku); primozide (jintuża għall-iskizofrenija); quinidine jew bepridil (jintuża biex jikkoreġi r-ritmu tal-qalb); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine,

methylergonovine (jintużaw għal uġiġh ta' ras); u alfuzosin (użat biex jikkura glandola prostatika minfuħa).

- quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri).
- lurasidone (użat biex jikkura skizofrenja).
- mediċini li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni tal-ħxejjex).
- triazolam u midazolam orali (tittieħed mill-ħalq) (użat biex iġhin wieħed jorqod/itaffi l-ansjetà).
- simvastatin u lovastatin (biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm).
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluż doża fissa kombinata ta' elbasvir/grazoprevir, u doża fissa kombinata ta' glecaprevir/pibrentasvir (li jintużaw biex jikkura infezzjoni tal-epatite C kronika).

Tiħux sildenafil ma' Atazanavir Mylan meta sildenafil jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil jintuża wkoll għall-kura ta' disfunzjoni erettili. Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża sildenafil għall-kura ta' disfunzjoni erettili.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk xi punt minn dawn japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Atazanavir Mylan mhux fejqa għall-infezzjoni b'HIV. Jista' jibqa' jkollok infezzjonijiet u mard ieħor li għandhom x'jaqsmu mal-HIV. Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tkun qieghed tieħu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra.

Xi drabi xi pazjenti jridu joqgħodu attenti ħafna qabel jew meta jieħdu Atazanavir Mylan. Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Atazanavir Mylan u kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk:

- għandek epatite B jew C
- jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-marrara (uġiġh fin-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek)
- għandek emofilja tip A jew B
- jekk teħtieġ l-omodjalisi

Atazanavir jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliewi tiegħek.

Ġebel fil-kliewi ġew irrapporati f'pazjenti li kienu qeġħdin jieħdu atazanavir. Jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-kliewi (uġiġh fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina, uġiġh meta tgħaddi l-awrina) jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

F'xi pazjenti b'infezzjoni HIV fi stat avanzat (AIDS) u passat ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun hemm sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel, flit wara li tibda l-kura kontra l-HIV. Hu maħsub li dawn s-sintomi jiġru minħabba titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jagħtu s-setgħa lill-ġisem li jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjji. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek fil-pront. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpatazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali mħallta jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam imsejħa osteonecrosis (il-mewt tat-tessuti ta' l-għadam ikkawżata minn telf ta' forniment ta' demm lill-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali mħallta, użu ta' corticosteroid, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oġħla, fost oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvillup ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonecrosis huma ebusija fil-ġogi,

uġiġh (speċjalment fil-ġenbejn, rkuptejn u spalel) u diffikulta biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Hyperbilirubinaemia (żieda fil-livell tal-bilirubina fid-demm) seħhet f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu atazanavir. Is-sinjali jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda jew ta' l-għajnejn. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Raxx serju tal-ġilda, inkluż is-Sindromu ta' Stevens-Johnson, ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu atazanavir. Jekk tiżviluppa raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinnota bidla fil-mod kif tħabbat qalbek (bidla fir-rittmu tal-qalb), jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg. L-użu ta' atazanavir fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur u li jiżnu inqas minn 5 kg ma ġiex studjat minhabba r-riskju ta' kumplikazzjonijiet serji.

Mediċini oħra u Atazanavir Mylan

M'għandekx tiehu Atazanavir Mylan ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati taħt Tiegħux Atazanavir Mylan, fil-bidu ta' Sezzjoni 2.

Hemm xi mediċini oħra li ma tistax tħallat ma' Atazanavir Mylan. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Huwa ferm importanti li dawn li ġejjin jissemmgħu:

- mediċini oħra għal kura ta' l-infezzjoni ta' l-HIV (eż. indinavir, nevirapine u efavirenz)
- boceprevir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (jintużaw biex jikkuraw epatite C)
- sildenafil, vardenafil, jew tadalafil (jintuża mill-irġiel kontra l-impotenza (anormalità erettili))
- jekk qed tiehu kontraċettivi orali ("II-Pill") ma' Atazanavir Mylan biex tiġi evitata tqala, aċċerta ruhek li tehodha eżatt kif ikun tak parir it-tabib tiegħek u tinsa tiehu l-ebda doża
- kull mediċina użata biex tikkura mard relatat mal-aċidu fl-istonku (eż. antaċidi li għandhom jittieħdu siegħa qabel Atazanavir Mylan jew sagħtejn wara li tiehu Atazanavir Mylan, imblokkaturi ta' H₂ bħal famotidine u inibituri proton pump bħal omeprazole)
- mediċini biex ibaxxu l-pressjoni, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jew biex jirrangaw ir-ritmu tal-qalb (amiodarone, diltiazem, lidocaine sistemiku, verapamil)
- atorvastatin, pravastatin, u fluvastatin (biex ibaxxu l-livell tal-kolesterol fid-demm)
- salmeterol (użat għall-kura tal-ażżma)
- cyclosporine, tacrolimus, u sirolimus (mediċini biex inaqqsu l-effetti tas-sistema ta' l-immunità tal-ġisem)
- xi antibijotiċi (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazole, itraconazole, u voriconazole (antifungali)
- warfarin (antikoagulant użat biex irattab id-demm)
- carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine (antiepilettiċi)
- irinotecan (użat fil-kura tal-kanċer)
- mediċini li jikkalmaw (eż. midazolam mogħti b'injezzjoni)
- buprenorphine (użat biex jittratta dipendenza fuq l-opjojde u uġiġh).

Xi mediċini jista' jkollhom reazzjoni ma' ritonavir, mediċina li tittieħed ma' Atazanavir Mylan. Hu importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu fluticasone jew budesonide (mogħti mill-immieher jew man-nifs kontra sintomi ta' allergija jew azzma).

Atazanavir Mylan ma' ikel u xorb

Importanti li tiehu Atazanavir Mylan mal-ikel (ikla jew ikla ħafifa imma sostanzjali) għax dan jgħin lill-ġisem jassorbi l-mediċina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Atazanavir, is-sustanza attiva ta' Atazanavir Mylan, tiġi eliminata fil-halib tas-sider tal-bniedem. Il-pazjenti m'għandhomx iredgħu meta jkunu qegħdin jieħdu Atazanavir Mylan. Jekk l-omm hija nfettata bl-HIV aħjar ma treddgħax għax il-virus jista' jgħaddi lit-tarbija mill-halib tal-omm.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut jew mhux f'postok, ma għandekx issuq jew thaddem magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Atazanavir Mylan fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi zokkor (eż. lactose), ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

3. Kif għandek tieħu Atazanavir Mylan

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jekk m'intix ċert. B'hekk il-mediċina tkunlekk effettiva u jonqos ir-riskju li l-virus jiżviluppa rezistenza għall-kura.

Id-doża rakkomandata għall-adulti tal-kapsuli ta' Atazanavir Mylan hija normalment ta' 300 mg ma' 100 mg ritonavir darba kuljum li jittieħdu mal-ikel, flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-HIV. It-tabib tiegħek jista' jbidel id-doża ta' Atazanavir Mylan skont it-terapija ta' kontra l-HIV li qed tieħu.

Għat-tfal (minn 6 snin sa 18-il sena), it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jiddeċiedi l-aħjar doża skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Id-doża tal-kapsuli ta' Atazanavir Mylan għat-tfal hi kkalkulata skont il-piż tal-gisem u tittieħed darba kuljum mal-ikel u 100 mg ta' ritonavir kif muri hawn isfel:

| Piż tal-Gisem (kg) | Atazanavir Mylan Doża darba kuljum (mg) | Ritonavir Doża* darba kuljum (mg) |
|---------------------------|--|--|
| minn 15 sa inqas minn 35 | 200 | 100 |
| Mill-inqas 35 | 300 | 100 |

*Kapsuli, pilloli jew s-soluzzjoni orali ta' ritonavir jistgħu jintużaw.

Formulazzjonijiet oħra ta' din il-mediċina tista tkun disponibbli għal pazjenti pedjatriċi li għandhom tal-inqas 3 xhur u li jiżnu tal-inqas 5 kg. Il-qlib għall-kapsuli minn formulazzjonijiet alternattivi huwa mhegġeg malli l-pazjenti jkunu jistgħu jibilgħu l-kapsuli b'mod konsistenti.

Jista' jkun hemm tibdil fid-doża meta taqleb bejn formulazzjonijiet alternattivi u l-kapsuli. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi d-doża t-tajba skont il-piż tat-tifel/tifla tiegħek.

Mhemmx rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ għal Atazanavir Mylan f'pazjenti pejatriċi li għadhom m'għalqux 3 xhur.

Hu l-kapsuli ta' Atazanavir Mylan mal-ikel (ikla jew ikla hafifa imma sostanzjali). Ibla' l-kapsuli shaħ. **Tiftaħx il-kapsuli.**

Jekk tieħu Atazanavir Mylan aktar milli suppost

Sfurija tal-gilda u/jew l-għajnejn (suffejra) u rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (titwil fil-QTc) jistgħu jseħħu jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek jieħdu wisq Atazanavir Mylan. Jekk tieħu kapsuli ta' Atazanavir Mylan aktar milli għandek tieħu, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar għal parir.

Jekk tinsa tieħu Atazanavir Mylan

Jekk taqbeż doża, hu d-doża li qbiżt malajr kemm jista' jkun mal-ikel u mbagħad hu d-doża li jmiss l-oħra fil-hin regolari tagħha. Jekk ikun kważi sar il-hin biex tieħu d-doża li jmiss tiħux id-doża li tkun

qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha. **M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.**

Jekk tieqaf tiehu Atazanavir Mylan

Tieqafx tiehu Atazanavir Mylan qabel tkellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kullhadd. Waqt il-kura ta' l-infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem faċli tagħraf liema effetti mhux mixtieqa huma kkawżati minn atazanavir, minn medicini oħra li qed tiehu, jew minhabba l-infezzjoni tal-HIV nfisha. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minhabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Ġie rrapportat raxx tal-ġilda, b'ħakk li xi drabi jista' jkun sever. Ir-raxx ġeneralment jgħaddi fi żmien ġimagħtejn mingħajr ebda tibdil fil-kura tiegħek b'Atazanavir Mylan. Jista' jiżviluppa raxx sever b'rabta ma' sintomi oħrajn li jistgħu jkunu serji. Tibqax tiehu Atazanavir Mylan u kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tiżviluppa raxx sever jew raxx b'sintomi qishom tal-influenza, infafet, deni, ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fil-muskoli jew il-ġogi, nefha fil-wiċċ, infjammazzjoni tal-ġhajj li tikkawża ħmura (konguntivite), għoqiedi b'uġiġħ, shan jew homor (noduli).
- Sfurija tal-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tiegħek ikkawżata minn livelli għoljin ta' bilirubina fid-demmm tiegħek ġiet irrapportata b'mod komuni. Dan l-effett sekondarju ġeneralment mhuwiex ta' periklu fl-adulti u t-trabi li għandhom iktar minn 3 xhur; iżda jaf ikun sintomu ta' problema serja. Jekk il-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tiegħek isiru sofor, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- X drabi jista' jseħħ tibdil fil-mod kif tħabbat qalbek (tibdil fir-ritmu tal-qalb). Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tistordi, tħossok stordut/a jew iħossok ħażin f'daqqa. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema serja fil-qalb.
- Problemi fil-fwied jistgħu jseħħu b'mod mhux komuni. It-tabib tiegħek għandu jagħmilek testijiet tad-demmm qabel tibda din il-medicina u matul il-kura. Jekk għandek problemi fil-fwied, inkluz infezzjoni tal-epatite B jew Ċ, tista' tesperjenza aggravar tal-problemi fil-fwied tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok awrina skura (kulur it-tè), ħakk, sfurija tal-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn, uġiġħ madwar l-istonku, ippurgar kulur ċar jew nawsja.
- Problemi fil-marrara jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu atazanavir. Sintomi ta' problemi fil-marrara jistgħu jinkludu uġiġħ fin-naħa tal-lemin jew tan-nofs tal-parti ta' fuq tal-istonku, nawsja, rimettar, deni jew sfurija tal-ġilda tiegħek jew il-parti l-bajda tal-ġhajnejn tiegħek.
- Atazanavir jista' jaffettwa kemm jaħdmu tajjeb il-kliwi tiegħek.
- Ġebel fil-kliwi jseħħu b'mod mhux komuni f'persuni li jieħdu atazanavir. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jekk ikollok sintomi ta' ġebel fil-kliwi li jistgħu jinkludu, uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-dahar jew fil-parti t'isfel tal-istonku, demm fl-awrina jew uġiġħ meta tgħaddi l-awrina.

Effetti sekondarji oħrajn irrapportati għal pazjenti ttrattati b'atazanavir huma li ġejjin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- uġiġh ta' ras
- rimettar, dijarea, uġiġh addominali (uġiġh ta' żaqq ta' skumdata), nawseja, dispepsja (indigestjoni)
- għeja (għeja tremenda)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- newropatija periferali (truxija, dgħjufija, tagħrix jew uġiġh fid-dirgħajn u fis-saqajn)
- sensitività eċċessiva (reazzjoni allergika)
- astenja (għeja jew dgħjufija mhux normali)
- tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja (telf ta' l-aptit), żieda fl-aptit
- dipressjoni, ansjeta, disturbu fl-irqad
- disorjentazzjoni, amnesija (telf ta' memorja), sturdament, nġhas (ħelda), ħolm mhux normali
- sinkope (ħass ħażin), ipertensjoni (pressjoni tad-demem għolja)
- dispnea (qtuġh ta' nifs)
- pankreatite (infjammazzjoni tal-pancreas), gastrite (infjammazzjoni ta' l-istonku), stomatitis aphaous (ulċeri tal-ħalq u ponot tad-deni), disgweżja (indeboliment tas-sens tat-togħma), gass, ħalq xott, distensjoni addominali
- anġjoedema (nefħa severa tal-ġilda u tessut ieħor, l-iktar ta' spiss tax-xufftejn jew tal-ġhajnejn)
- alopeċja (waqa' tax-xagħar mhux normali jew tħaffif tax-xagħar), prurite (ħakk)
- muskolotrofija (tnaqqis fil-volum tal-muskoli), artralġja (uġiġh fil-ġogi), mijalġja (uġiġh fil-muskoli)
- nefrite interstizjali (infjammazzjoni tal-kliewi), ematurja (demem fl-awrina), proteinurja (eċċess ta' proteina fl-awrina), pollakjurja (żieda fil-frekwenza ta' tibwil)
- ginektomastja (tkabbir tas-sider fl-irġiel)
- uġiġh fis-sider, malaise (kundizzjoni ġenerali ħażina), deni
- insonnja (diffikultà fl-irqad)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- disturbu fil-qagħda (mod stramb ta' kif wieħed jimxi)
- edema (nefħa) hepato-splenomegalija (tkabbir tal-fwied u tal-milsa)
- miopatiya (uġiġh fil-muskoli, sensitività fil-muskoli kkawżata minn dgħjufija, mhux minn eżerċizzju)
- uġiġh fil-kliewi

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Atazanavir Mylan

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-ticketta il-kartuna jew fuq il-folji. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura ta' inqas minn 25°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdata'.

Għall-fliexken: La darba jinfetaħ, uża fi żmien 90 jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Atazanavir Mylan

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin

- Is-sustanza attiva hi atazanavir. Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' atazanavir (bhala sulphate).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, "Atazanavir Mylan fih il-lactose"), crospovidone, magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula u l-linka tal-istampar fiha iron oxide red (E172), titanium dioxide (E171), patent blue V (E131), gelatin, shellac, propylene glycol, concentrated ammonia solution, iron oxide black (E172), potassium hydroxide.

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin

- Is-sustanza attiva hi atazanavir. Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' atazanavir (bhala sulphate).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate (ara sezzjoni 2, "Atazanavir Mylan fih il-lactose"), crospovidone, magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula u l-linka tal-istampar fihom titanium dioxide (E171), indigo carmine (E132), iron oxide red (E172), patent blue V (E131), gelatin, shellac, propylene glycol, soluzzjoni ta' ammonja kkoncentrata, iron oxide black (E172), potassium hydroxide.

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin

- Is-sustanza attiva hi atazanavir. Kull kapsula iebsa fiha 300 mg ta' atazanavir (bhala sulphate).
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate, crospovidone, magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula u l-linka tal-istampar fihom iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), titanium dioxide (E171), patent blue V (E131), gelatin, shellac, propylene glycol, soluzzjoni ta' ammonja kkoncentrata, iron oxide black (E172), soluzzjoni ta' idrossidu tal-potassju, iron oxide black (E172), idrossidu tal-potassju.

Kif jidher Atazanavir Mylan u l-kontenut tal-pakkett

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin huma kapsuli opaki ta' lewn aħdar-blu u blu, b''MYLAN' fuq 'AR150' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-korp.

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin huma kapsuli opaki ta' lewn blu u aħdar-blu, b''MYLAN' fuq 'AR200' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-korp.

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin huma kapsuli opaki ta' lewn aħmar u aħdar-blu, b''MYLAN' fuq 'AR300' stampati b'linka sewda fuq l-għatu u l-korp.

Atazanavir Mylan 150 mg kapsuli ibsin

Din il-medicina tiġi f'pakketti bil-folji li jkun fihom 60 jew 60 x 1 (doża waħda) kapsula jew fi fliexken li jkun fihom 60 kapsula iebsa.

Atazanavir Mylan 200 mg kapsuli ibsin

Din il-medicina tiġi f'pakketti bil-folji li jkun fihom 30, 60 jew 60 x 1 (doża waħda) kapsula jew fi fliexken li jkun fihom 60 kapsula iebsa.

Atazanavir Mylan 300 mg kapsuli ibsin

Din il-medicina tiġi f'pakketti bil-folji li jkun fihom 30 jew 30 x 1 (doża waħda) kapsula jew fi fliexken li jkun fihom 30 jew 90 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

McDermott Laboratories trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, I-Irlanda

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900 L-Ungerija

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Germany

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: +47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Mylan S.A.S.
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

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

Hrvatska**România**

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

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: +386 1 236 31 80

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 222 077 00

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.