

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide  
Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide  
Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide

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

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula contiene 79,43 mg di lattosio monoidrato.

### Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide

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

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula contiene 105,91 mg di lattosio monoidrato.

### Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

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

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula contiene 158,86 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

### Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide

Capsula in gelatina rigida, dimensione n. 1. Il corpo della capsula è di colore bianco o quasi bianco, il cappuccio della capsula è di colore marrone-arancio. Sul cappuccio della capsula è stampato A150 in nero. Il contenuto della capsula è una polvere da bianco giallastro a giallo-bianca.

### Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide

Capsula in gelatina rigida, dimensione n. 0. Il corpo e il cappuccio della capsula sono di colore marrone-arancio. Sul cappuccio della capsula è stampato A200 in nero. Il contenuto della capsula è una polvere da bianco giallastro a giallo-bianca.

### Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

Capsula in gelatina rigida, dimensione n. 00. Il corpo della capsula è di colore bianco o quasi bianco, il cappuccio della capsula è di colore marrone scuro. Sul cappuccio della capsula è stampato A300 in bianco. Il contenuto della capsula è una polvere da bianco giallastro a giallo-bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Sulla base dei dati virologici e clinici a disposizione da pazienti adulti, non è atteso alcun beneficio in pazienti con ceppi resistenti a diversi inibitori delle proteasi ( $\geq 4$  mutazioni da PI).

La scelta di Atazanavir Krka in pazienti adulti e pediatrici sottoposti a precedente trattamento deve essere basata sui test di resistenza virale individuale e sulla storia dei precedenti trattamenti del paziente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

### Posologia

#### *Adulti*

Il dosaggio raccomandato di Atazanavir Krka capsule è di 300 mg una volta al giorno assunto con ritonavir 100 mg una volta al giorno e con il cibo. Ritonavir è utilizzato come potenziatore farmacocinetico dell'atazanavir (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). (Vedere anche paragrafo 4.4 Sospensione di ritonavir in determinate condizioni restrittive).

#### *Pazienti pediatrici (età compresa tra 6 e $\leq$ di 18 anni e almeno 15 kg di peso corporeo)*

Il dosaggio di atazanavir capsule per i pazienti pediatrici si basa sul peso corporeo, come mostrato nella Tabella 1, e non deve superare il dosaggio raccomandato per gli adulti. Atazanavir Krka capsule deve essere assunto con ritonavir e deve essere assunto con il cibo.

**Tabella 1: Dosaggio per pazienti pediatrici (età compresa tra 6 e  $\leq$  di 18 anni e peso almeno 15 kg) per Atazanavir Krka capsule con ritonavir**

Peso corporeo (kg)	Dosaggio di Atazanavir Krka una volta al giorno	Dosaggio di ritonavir una volta al giorno <sup>a</sup>
da 15 a meno di 35	200 mg	100 mg
almeno 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir capsule, compresse o soluzione orale.

#### *Pazienti pediatrici (almeno 3 mesi di età e almeno 5 kg di peso corporeo):*

Per i pazienti pediatrici che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg possono essere disponibili altre formulazioni di questo medicinale (vedere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle forme alternative). Si suggerisce il passaggio da altre formulazioni alle capsule non appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

#### *Popolazioni speciali*

##### *Compromissione renale*

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

##### *Compromissione epatica*

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

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

deve essere usato in pazienti con compromissione epatica severa.

#### *Gravidanza e Post-parto*

Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza:

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

Il rischio di un'ulteriore riduzione della esposizione ad atazanavir è atteso quando atazanavir è somministrato con medicinali noti per ridurne l'esposizione (ad esempio tenofovir disoproxil o antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>).

- Se è necessario tenofovir disoproxil o un antagonista dei recettori H<sub>2</sub>, può essere preso in considerazione un incremento del dosaggio di Atazanavir Krka 400 mg con ritonavir 100 mg con TDM (vedere paragrafi 4.6 e 5.2).
- Non è raccomandato l'uso di Atazanavir Krka con ritonavir in pazienti in gravidanza alle quali sono somministrati sia tenofovir disoproxil sia un antagonista dei recettori H<sub>2</sub>.

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

#### *Post-parto:*

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

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

#### *Pazienti pediatrici (età inferiore a 3 mesi)*

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

#### Modo di somministrazione

Per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Atazanavir Krka è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). Atazanavir Krka con ritonavir è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

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

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

Co-somministrazione con medicinali che siano substrati dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 e che abbiano finestre terapeutiche strette (es.: quetiapina, lurasidone, alfuzosina, astemizolo, terfenadina, cisapride, pimizide, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam per somministrazione orale (per le precauzioni sulla somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5), lomitapide

e alcaloidi della segale cornuta, in particolare ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con medicinali che siano forti induttori del CYP3A4 a causa della potenziale perdita dell'effetto terapeutico e dello sviluppo di possibile resistenza (per es. rifampicina, ivermectina, apalutamide, encorafenib, ivosidenib, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con medicinali contenenti grazoprevir, inclusa la combinazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con la combinazione in dose fissa di glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La co-somministrazione di atazanavir con ritonavir a dosaggi maggiori di 100 mg una volta al giorno non è stata valutata clinicamente. L'uso di dosaggi più elevati di ritonavir può alterare il profilo di sicurezza di atazanavir (effetti cardiaci, iperbilirubinemia) e per questo motivo non è raccomandato. Solo quando atazanavir con ritonavir è somministrato in associazione con efavirenz, può essere preso in considerazione un aumento del dosaggio di ritonavir a 200 mg una volta al giorno. In questo caso, è consigliato un attento controllo clinico (vedere più avanti Interazioni con altri medicinali).

##### Pazienti con condizioni concomitanti

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

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

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

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

Pazienti emofilici: Ci sono state segnalazioni di aumenti del sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed ematomi in pazienti emofilici di tipo A e B trattati con inibitori delle proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, è stato possibile continuare il trattamento con gli inibitori delle proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene il meccanismo d'azione non sia

stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

#### Peso e parametri metabolici

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

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

#### Iperbilirubinemia

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

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

#### Sospensione di ritonavir solo in determinate condizioni restrittive

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

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

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

La somministrazione di Atazanavir Krka senza ritonavir non deve essere considerata in pazienti trattati con un regime di backbone contenente tenofovir disoproxil e con altri medicinali concomitanti che riducono la biodisponibilità di atazanavir (vedere paragrafo 4.5 In caso di eliminazione di ritonavir dal regime raccomandato di atazanavir potenziato) o nel caso in cui si sospetti un problema di aderenza alla terapia.

Atazanavir Krka senza ritonavir non deve essere usato in pazienti in gravidanza, dato che questo può determinare un'esposizione subottimale che è particolarmente problematica per l'infezione materna e il rischio di trasmissione verticale.

#### Colelitiasi

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

#### Malattia renale cronica

Durante la sorveglianza post-marketing è stata riportata malattia renale cronica in pazienti con infezione da HIV trattati con atazanavir, con o senza ritonavir. Un ampio studio osservazionale

prospettico ha mostrato un'associazione tra un'aumentata incidenza di malattia renale cronica e un'esposizione cumulativa al regime contenente atazanavir/ritonavir in pazienti con infezione da HIV con eGFR inizialmente normale. Tale associazione è stata osservata indipendentemente dall'esposizione a tenofovir disoproxil. Un monitoraggio regolare della funzione renale dei pazienti deve essere mantenuto durante tutto il periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Nefrolitiasi

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

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

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

#### Osteonecrosi

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

#### Eruzione cutanea e sindromi associate

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

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

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

#### Interazioni con altri medicinali

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

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

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

Inibitori della PDE5 utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile: deve essere usata particolare cautela nel prescrivere gli inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil o vardenafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti che ricevono Atazanavir Krka. Si prevede che la co-somministrazione di Atazanavir Krka con questi medicinali aumenti in maniera sostanziale le loro concentrazioni e possa portare a reazioni avverse PDE5-associate quali ipotensione, modifiche della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5).

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

Nella maggioranza dei pazienti, è attesa una riduzione della esposizione sia a voriconazolo sia ad atazanavir. In un piccolo numero di pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, è atteso un aumento significativo dell'esposizione a voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di Atazanavir Krka/ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio del trattamento sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

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

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

La co-somministrazione di Atazanavir Krka con gli inibitori della pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'assunzione di Atazanavir Krka in concomitanza con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose di Atazanavir Krka a 400 mg e 100 mg di ritonavir; i dosaggi degli inibitori della pompa protonica paragonabili a omeprazolo 20 mg non dovranno essere superati.

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

### Popolazione pediatrica

#### *Sicurezza*

Il prolungamento dell'intervallo PR asintomatico è stato più frequente nei pazienti pediatrici che negli adulti. Nei pazienti pediatrici è stato riportato blocco AV asintomatico di primo e secondo grado (vedere paragrafo 4.8).

Si deve usare cautela con i medicinali noti per la capacità di indurre prolungamenti PR. Nei pazienti pediatrici con preesistenti problemi di conduzione (blocco di branca atrioventricolare o complesso di secondo grado o più), Atazanavir Krka deve essere usato con cautela e solo se i benefici superano il rischio. Si raccomanda un monitoraggio cardiaco in base alla presenza di osservazioni cliniche (per es.: bradicardia).

#### *Efficacia*

Atazanavir/ritonavir non è efficace su ceppi virali contenenti mutazioni multiple di resistenza.

### Eccipienti

#### *Lattosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da

malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

##### *Altre interazioni*

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

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

Nella tabella seguente sono elencate le interazioni tra atazanavir e altri medicinali, inclusi quelli per i quali la co-somministrazione è controindicata:

**Tabella 2: Interazioni tra atazanavir ed altri medicinali**

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<b>AGENTI ANTI-EPATITE C</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg una volta al giorno</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)	Atazanavir AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Le concentrazioni di grazoprevir sono risultate notevolmente aumentate quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir.	La co-somministrazione di atazanavir ed elbasvir/grazoprevir è controindicata a causa di un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir e per un potenziale aumento del rischio di incremento delle ALT (vedere paragrafo 4.3).

<p><b>Elbasvir 50 mg una volta al giorno</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Le concentrazioni di elbasvir sono risultate aumentate quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir.</p>	
<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg in dose singola*</b></p> <p>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Sofosbuvir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir c<sub>max</sub> :↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir c<sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%) Voxilaprevir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir c<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Mancanza di limiti di interazione farmacocinetica 70-143% L'effetto sull'esposizione ad atazanavir e ritonavir non è stata studiata. Atteso: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Il meccanismo di interazione tra atazanavir/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir è l'inibizione di OATP1B, Pgp, e CYP3A.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir con medicinali contenenti voxilaprevir dovrebbe aumentare la concentrazione di voxilaprevir. La co-somministrazione di atazanavir con un regime a base di voxilaprevir non è raccomandata.</p>
<p><b>Glecaprevir 300 mg / pibrentasvir 120 mg una volta al giorno</b></p> <p>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg una volta al giorno*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir c<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir c<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir c<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir c<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>*Viene riportato l'effetto di atazanavir e ritonavir sulla prima dose di glecaprevir e pibrentasvir.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir con glecaprevir/pibrentasvir non è indicata a causa del potenziale aumento del rischio di innalzamento di ALT dovuto ad un significativo aumento della concentrazione plasmatica di glecaprevir e pibrentasvir (see section 4.3)</p>
<p><b>ANTIPIASTRINICI</b></p>		
<p>Ticagrelor</p>	<p>Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir con ticagrelor non è raccomandata a causa del potenziale aumento dell'attività antiplastrinica di ticagrelor.</p>
<p>Clopidogrel</p>	<p>Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione con clopidogrel non è raccomandata a causa della potenziale riduzione dell'attività antiplastrinica di clopidogrel.</p>

Prasugrel	Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando prasugrel è co-somministrato con atazanavir (con o senza ritonavir).
<b>ANTI-RETROVIRALI</b>		
<i>Inibitori delle proteasi:</i> La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir ed altri inibitori delle proteasi non è stata studiata, ma ci si può attendere un aumento dell'esposizione agli altri inibitori delle proteasi. Perciò, tale co-somministrazione non è raccomandata.		
<b>Ritonavir 100 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD)  Studi condotti in pazienti infetti dal virus dell'HIV.	Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑713% (↑359% ↑1339%)*  *In una analisi combinata, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n=33) è stato comparato ad atazanavir 400 mg senza ritonavir (n=28). Il meccanismo di interazione tra atazanavir e ritonavir è l'inibizione del CYP3A4.	Ritonavir 100 mg una volta al giorno è usato come potenziatore della farmacocinetica di atazanavir.
<b>Indinavir</b>	Indinavir è associato a iperbilirubinemia indiretta non coniugata dovuta all'inibizione di UGT.	La co-somministrazione di atazanavir e indinavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI/NNRTI)</i>		
<b>Lamivudina 150 mg BID + zidovudina 300 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)	Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di lamivudina e zidovudina.	Sulla base di questi risultati e poiché non si prevede che ritonavir abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli NRTI, non si ritiene che la co-somministrazione di questi medicinali e atazanavir alteri significativamente l'esposizione dei medicinali co-somministrati.
<b>Abacavir</b>	Non si ritiene che la co-somministrazione di abacavir e atazanavir alteri significativamente l'esposizione di abacavir.	

<p><b>Didanosina (compresse tamponate) 200 mg/stavudina 40 mg, ambedue in unica dose</b> (atazanavir 400 mg in unica dose)</p>	<p>Atazanavir, somministrazione simultanea con ddI+ d4T (a digiuno) Atazanavir AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, dosato 1 ora dopo ddI+d4T (a digiuno) Atazanavir AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C<sub>min</sub>: ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Le concentrazioni di atazanavir erano molto ridotte quando co-somministrato con didanosina (compresse tamponate) e stavudina. Il meccanismo di interazione è una ridotta solubilità di atazanavir con aumento del pH dovuto alla presenza dell'anti acido nelle compresse tamponate di didanosina. Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di didanosina e stavudina.</p>	<p>Didanosina deve essere presa a digiuno 2 ore dopo atazanavir preso con il cibo. Non si ritiene che la co-somministrazione di stavudina e atazanavir alteri significativamente l'esposizione di stavudina.</p>
<p><b>Didanosina (capsule gastro resistenti) 400 mg in unica dose</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Didanosina (con il cibo) Didanosina AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosina C<sub>max</sub>: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosina C<sub>min</sub>: ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir quando somministrato con didanosina capsule gastro resistenti, ma la somministrazione con il cibo ha diminuito le concentrazioni di didanosina.</p>	
<p><b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg è equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg</p> <p>Studi condotti in pazienti infetti dal virus dell'HIV</p>	<p>Atazanavir AUC: ↓22% (↓35% ↓6%) * Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓23% (↓43% ↑2%) *</p> <p>*In una analisi combinata su numerosi studi clinici, atazanavir/ritonavir 300/100 mg co-somministrato con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n=39) è stato confrontato con atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>L'efficacia di atazanavir/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti già sottoposti a trattamento è stata dimostrata nello studio clinico 045 e nel trattamento di pazienti naïve nello studio clinico 138 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il meccanismo di interazione tra atazanavir e tenofovir disoproxil fumarato non è noto.</p>	<p>In caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, si raccomanda che atazanavir 300 mg sia somministrato con ritonavir 100 mg e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (tutti come dose singola con cibo).</p>
<p><b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg è equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg.</p>	<p>Tenofovir disoproxil fumarato AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovir disoproxil fumarato C<sub>max</sub>: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovir disoproxil fumarato C<sub>min</sub>: ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>I pazienti devono essere attentamente controllati per le reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil fumarato, incluse le patologie renali.</p>

<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC: ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓42% (↓51% ↓31%)*	La co-somministrazione di efavirenz e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)
<b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 200 mg QD)	Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC: ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Comparati ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg somministrati di sera, una volta al giorno, senza efavirenz. Questa diminuzione della C <sub>min</sub> di atazanavir può contrastare negativamente l'efficacia di atazanavir. Il meccanismo dell'interazione efavirenz/atazanavir è l'induzione metabolica del CYP3A4. **Sulla base di confronti storici.	
<b>Nevirapina 200 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)  Studio condotto su pazienti infetti dal virus dell'HIV	Nevirapina AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapina C <sub>max</sub> : ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapina C <sub>min</sub> : ↑35% (↑25% ↑47%)  Atazanavir AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓59% (↓73% ↓40%)*  *Comparati a atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg somministrati senza nevirapina. Questa diminuzione della C <sub>min</sub> di atazanavir può contrastare negativamente l'efficacia di atazanavir. Il meccanismo di interazione nevirapina/atazanavir è l'induzione metabolica del CYP3A4.	La co-somministrazione di nevirapina e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)
<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
<b>Raltegravir 400 mg BID</b> (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC: ↑41% Raltegravir C <sub>max</sub> : ↑24% Raltegravir C <sub>12hr</sub> : ↑77%  Il meccanismo è l'inibizione dell'UGT1A1.	Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per raltegravir.
<b>ANTIBIOTICI</b>		

<p><b>Clarithromicina 500 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Clarithromicina AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromicina C<sub>max</sub>: ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromicina C<sub>min</sub>: ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-idrossi claritromicina 14- idrossi claritromicina AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14- idrossi claritromicina C<sub>max</sub>: ↓72% (↓76% ↓67%) 14- idrossi claritromicina C<sub>min</sub>: ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Una riduzione del dosaggio di claritromicina può portare a concentrazioni subterapeutiche di 14-idrossi claritromicina. Il meccanismo di interazione claritromicina/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Non è possibile fare raccomandazioni riguardo alla riduzione del dosaggio; pertanto, è necessario prestare attenzione nel caso atazanavir venga co-somministrato con claritromicina.</p>
<p><b>ANTIFUNGINI</b></p>		
<p><b>Ketoconazolo 200 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir.</p>	<p>Ketoconazolo e itraconazolo devono essere usati con cautela con atazanavir/ritonavir, alte dosi di ketoconazolo e itraconazolo (&gt;200 mg/giorno) non sono raccomandate.</p>
<p><b>Itraconazolo</b></p>	<p>Itraconazolo, come ketoconazolo, è un forte inibitore nonché un substrato del CYP3A4.</p>	
	<p>In base ai dati ottenuti con altri inibitori delle proteasi potenziati e ketoconazolo, dove ketoconazolo ha mostrato un aumento dell'AUC pari a 3 volte, ci si aspetta che atazanavir/ritonavir aumenti le concentrazioni di ketoconazolo o itraconazolo.</p>	
<p><b>Voriconazolo 200 mg due volte al giorno</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p> <p>Soggetti con almeno un allele CYP2C19 funzionante.</p>	<p>Voriconazolo AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazolo C<sub>max</sub>: ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazolo C<sub>min</sub>: ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Nella maggioranza dei pazienti con almeno un allele CYP2C19 funzionante, è attesa una riduzione della esposizione sia a voriconazolo sia ad atazanavir.</p>	<p>La co-somministrazione di voriconazolo e atazanavir con ritonavir non è raccomandata a meno che una valutazione del beneficio/rischio per il paziente non giustifichi l'uso del voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Nel momento in cui è richiesto un trattamento con voriconazolo, deve essere effettuata una tipizzazione del genotipo CYP2C19 del paziente, se fattibile.</p> <p>Pertanto se la combinazione non può essere evitata, valgono le seguenti raccomandazioni in base</p>

<p><b>Voriconazolo 50 mg due volte al giorno</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p> <p>Soggetti senza un allele CYP2C19 funzionante.</p>	<p>Voriconazolo AUC: ↑561% (↑451% ↑699%)  Voriconazolo C<sub>max</sub>: ↑438% (↑355% ↑539%)  Voriconazolo C<sub>min</sub>: ↑765% (↑571% ↑1 020%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↓20% (↓35% ↓3%)  Atazanavir C<sub>max</sub>: ↓19% (↓34% ↔0,2%)  Atazanavir C<sub>min</sub>: ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC: ↓11% (↓20% ↓1%)  Ritonavir C<sub>max</sub>: ↓11% (↓24% ↑4%)  Ritonavir C<sub>min</sub>: ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>In un piccolo numero di pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, è atteso un aumento significativo dell'esposizione a voriconazolo.</p>	<p>allo status del CYP2C19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- in pazienti con almeno un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico per la perdita di efficacia sia di voriconazolo (segni clinici) sia di atazanavir (risposta virologica).</li> <li>- in pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio degli eventi avversi associati a voriconazolo.</li> </ul> <p>Se la genotipizzazione non è fattibile, deve essere effettuato un monitoraggio completo della sicurezza e dell'efficacia.</p>
<p><b>Fluconazolo 200 mg QD</b> (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Le concentrazioni di atazanavir e fluconazolo non sono state modificate significativamente quando atazanavir/ritonavir è stato somministrato con fluconazolo.</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per fluconazolo e atazanavir.</p>
<p><b>ANTIMICOBATTERICI</b></p>		
<p><b>Rifabutina 150 mg due volte a settimana</b> (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabutina AUC: ↑48% (↑19% ↑84%) **  Rifabutina C<sub>max</sub>: ↑149% (↑103% ↑206%) **  Rifabutina C<sub>min</sub>: ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC: ↑990% (↑714% ↑1361%) **  25-O- desacetil-rifabutina C<sub>max</sub>: ↑677% (↑513% ↑883%) **  25-O- desacetil-rifabutina C<sub>min</sub>: ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** Quando paragonata a rifabutina 150 mg QD da sola. L'AUC totale di rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>In studi precedenti, la farmacocinetica di atazanavir non è stata alterata dalla rifabutina.</p>	<p>Quando somministrata con atazanavir, la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte a settimana a giorni stabiliti (per esempio: lunedì, mercoledì e venerdì). Un monitoraggio più attento degli eventi avversi associati a rifabutina, incluse neutropenia e uveite, è giustificato da un atteso aumento di esposizione alla rifabutina. Si raccomanda una ulteriore riduzione del dosaggio della rifabutina a 150 mg due volte a settimana a giorni stabiliti per quei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg 3 volte a settimana. Si deve ricordare che il dosaggio di 150 mg due volte a settimana può fornire una esposizione non ottimale alla rifabutina, generando così un possibile rischio di resistenza alla rifamicina ed al fallimento del trattamento. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario per atazanavir.</p>

<b>Rifampicina</b>	La rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 e ha mostrato di causare una riduzione della AUC di atazanavir del 72% che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza. Durante i tentativi di superare la ridotta esposizione aumentando il dosaggio di atazanavir o degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate reazioni epatiche con elevata frequenza.	L'associazione di rifampicina e atazanavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIPSICOTICI</b>		
<b>Quetiapina</b>	Poichè atazanavir inibisce il CYP3A4, è atteso un aumento delle concentrazioni di quetiapina.	La co-somministrazione di quetiapina e atazanavir è controindicata in quanto atazanavir può aumentare la tossicità legata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).
<b>Lurasidone</b>	Poichè atazanavir inibisce il CYP3A4, è atteso un aumento dei livelli plasmatici di lurasidone.	La co-somministrazione di lurasidone con atazanavir è controindicata in quanto questa può aumentare la tossicità del lurasidone (vedere paragrafo 4.3)
<b>ANTIACIDI</b>		
<i>Antagonisti dei Recettori-H<sub>2</sub></i>		
<b>Senza Tenofovir disoproxil</b>		
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose raccomandata di 300/100 mg QD		<b>Per pazienti che non assumono tenofovir disoproxil</b> , atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg deve essere somministrato con antagonisti del recettore H <sub>2</sub> senza superare una dose equivalente a 20 mg di famotidina BID. Se è richiesto un dosaggio superiore di un antagonista del recettore H <sub>2</sub> (per es.: famotidina 40 mg BID o equivalente) può essere considerato un aumento del dosaggio di atazanavir/ritonavir da 300/100 mg a 400/100 mg.
<b>Famotidina 20 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidina 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓20% (↓31% ↓8%)	
In volontari sani con atazanavir/ritonavir ad un dosaggio aumentato di 400/100 mg QD		
<b>Famotidina 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg QD (equivalente a 245 mg tenofovir disoproxil)</b>		
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose raccomandata di 300/100 mg QD		<b>Per pazienti che assumono tenofovir disoproxil fumarato</b> , se sono co-somministrati atazanavir/ritonavir con tenofovir disoproxil fumarato ed un antagonista del recettore H <sub>2</sub> , si raccomanda un incremento del dosaggio di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir. Non bisogna superare una dose equivalente a famotidina 40 mg BID.
<b>Famotidina 20 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓19% (↓37% ↑5%)*	
<b>Famotidina 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓25% (↓47% ↑7%)*	
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose aumentata di 400/100 mg QD		
<b>Famotidina 20 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑24% (↑10% ↑39%)*	

<b>Famotidina 40 mg BID</b>	Atazanavir AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C <sub>min</sub> : ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	* Quando comparato ad atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD e tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, tutti in dose singola con il cibo. Quando comparato ad atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg <i>senza tenofovir disoproxil</i> , è attesa una ulteriore diminuzione delle concentrazioni di atazanavir di circa il 20%.  Il meccanismo dell'interazione è la diminuzione della solubilità di atazanavir in quanto gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> aumentano il pH gastrico.	
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
<b>Omeprazolo 40 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (am): 2 ore dopo omeprazolo Atazanavir AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓65% (↓71% ↓59%)	La co-somministrazione di atazanavir con ritonavir ed inibitori della pompa protonica non è raccomandata. Se la associazione è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; i dosaggi degli inibitori della pompa protonica paragonabili a omeprazolo 20 mg non devono essere superati (vedere paragrafo 4.4).
<b>Omeprazolo 20 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Atazanavir (am): 1 ora dopo omeprazolo Atazanavir AUC: ↓30% (↓43% ↓14%) * Atazanavir C <sub>max</sub> : ↓31% (↓42% ↓17%) * Atazanavir C <sub>min</sub> : ↓31% (↓46% ↓12%) *  * Quando paragonato a atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD. La diminuzione dell'AUC, della C <sub>max</sub> , e della C <sub>min</sub> non è stata mitigata quando una dose aumentata di atazanavir/ritonavir (400/100 mg QD) è stata distanziata di 12 ore da omeprazolo. Sebbene non studiati, sono attesi risultati simili con altri inibitori della pompa protonica. Questa diminuzione dell'esposizione ad atazanavir può avere un impatto negativo sulla sua efficacia. Il meccanismo dell'interazione è la diminuzione della solubilità di atazanavir in quanto gli inibitori della pompa protonica aumentano il pH gastrico.	
<i>Antiacidi</i>		
<b>Antiacidi e medicinali contenenti tamponi</b>	La riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir può essere causata dall'aumento del pH gastrico nel caso in cui gli antiacidi, inclusi i medicinali tamponati, vengano somministrati con atazanavir.	Atazanavir deve essere somministrato 2 ore prima o 1 ora dopo l'assunzione di antiacidi o di medicinali tamponati.
<b>ANTAGONISTA DELL'ADRENORECETTORE ALFA 1</b>		
<b>Alfuzosina</b>	Potenziale aumento delle concentrazioni della alfuzosina che può causare ipotensione. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	La co-somministrazione di alfuzosina e atazanavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
<i>Anticoagulanti orali ad azione diretta (DOACs)</i>		

<p><b>Apixaban</b> <b>Rivaroxaban</b></p>	<p>Potenziale aumento delle concentrazioni di apixaban e rivaroxaban che può causare un aumento del rischio di sanguinamento. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di CYP3A4 / e P-gp da parte di atazanavir /ritonavir.</p> <p>Ritonavir è un forte inibitore sia di CYP3A4 che di P-gp.</p> <p>Atazanavir è un inibitore di CYP3A4. La potenziale inibizione di P-gp da parte di atazanavir non è nota e non può essere esclusa.</p>	<p>La co-somministrazione di apixaban o rivaroxaban e atazanavir con ritonavir non è raccomandata.</p>
<p><b>Dabigatran</b></p>	<p>Potenziale aumento delle concentrazioni di dabigatran che può causare un aumento del rischio di sanguinamento. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di P-gp.</p> <p>Ritonavir è un forte inibitore di P-gp.</p> <p>La potenziale inibizione di P-gp da parte di atazanavir non è nota e non può essere esclusa.</p>	<p>La co-somministrazione di dabigatran e atazanavir con ritonavir non è raccomandata.</p>
<p><b>Edoxaban</b></p>	<p>Potenziale aumento delle concentrazioni di edoxaban che può causare un aumento del rischio di sanguinamento. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di P-gp da parte di atazanavir /ritonavir.</p> <p>Ritonavir è un forte inibitore di P-gp.</p> <p>La potenziale inibizione di P-gp da parte di atazanavir non è nota e non può essere esclusa.</p>	<p>Occorre cautela quando edoxaban è utilizzato con atazanavir.</p> <p>Fare riferimento ai paragrafi 4.2 e 4.5 dell'RCP di edoxaban per le opportune raccomandazioni sul dosaggio di edoxaban per la co-somministrazione con inibitori di P-gp.</p>
<p><i>Antagonisti della Vitamina K</i></p>		
<p><b>Warfarin</b></p>	<p>La co-somministrazione con atazanavir può aumentare o ridurre le concentrazioni di warfarin.</p>	<p>Si raccomanda di controllare attentamente l'International Normalised Ratio (INR) durante il trattamento con atazanavir, soprattutto all'inizio della terapia.</p>
<p><b>ANTIPILETTICI</b></p>		

<b>Carbamazepina</b>	Atazanavir può aumentare i livelli plasmatici di carbamazepina a causa dell'inibizione del CYP3A4. A causa dell'effetto induttore di carbamazepina, non può essere esclusa una riduzione dell'esposizione a atazanavir.	Carbamazepina in combinazione con atazanavir (con o senza ritonavir) è controindicata a causa del rischio di perdita della risposta virologica e di sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3). Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
<b>Fenitoina, fenobarbital</b>	Ritonavir può ridurre i livelli plasmatici di fenitoina e/o fenobarbital a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19. A causa dell'effetto induttore di fenitoina/fenobarbital, non può essere esclusa una riduzione dell'esposizione a atazanavir.	Fenobarbital e fenitoina in combinazione con atazanavir (con o senza ritonavir), sono controindicati, a causa del rischio di perdita della risposta virologica e di sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3).  Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
<b>Lamotrigina</b>	La co-somministrazione di lamotrigina e atazanavir/ritonavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina a causa dell'induzione del UGT1A4.	Lamotrigina deve essere usata con cautela in combinazione con atazanavir/ritonavir.  Se necessario, monitorare le concentrazioni di lamotrigina ed aggiustare la dose di conseguenza.
<b>ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
<i>Antineoplastici</i>		
Apalutamide	Il meccanismo di interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di apalutamide e l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir/ritonavir.	La co-somministrazione con atazanavir (con o senza ritonavir) è controindicata a causa della potenziale diminuzione della concentrazione plasmatica di atazanavir e ritonavir con conseguente perdita della risposta virologica e possibile resistenza alla classe degli inibitori della proteasi (vedere paragrafo 4.3). Inoltre, le concentrazioni sieriche di apalutamide possono aumentare se co-somministrato con atazanavir/ritonavir, determinando potenziali eventi avversi gravi, inclusa crisi convulsiva.
Encorafenib	Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	La co-somministrazione di encorafenib con atazanavir (con o senza ritonavir) è controindicata a causa di potenziale perdita della risposta virologica, sviluppo di resistenza, aumento della concentrazione plasmatica di encorafenib e del conseguente rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).

Ivosidenib	Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	La co-somministrazione di ivosidenib con atazanavir (con o senza ritonavir) è controindicata a causa di potenziale perdita della risposta virologica, sviluppo di resistenza, aumento della concentrazione plasmatica di ivosidenib e del conseguente rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3).
<b>Irinotecan</b>	Atazanavir inibisce l'UGT e può interferire con il metabolismo di irinotecan, determinando un aumento della tossicità da irinotecan.	Se atazanavir è co-somministrato con irinotecan, i pazienti devono essere attentamente controllati per gli eventi avversi correlati all'irinotecan.
<i>Immunosoppressori</i>		
<b>Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus</b>	Le concentrazioni di questi immunosoppressori possono aumentare se co-somministrati con atazanavir a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Si raccomanda un controllo più frequente delle concentrazioni terapeutiche fino a che si siano stabilizzate le concentrazioni ematiche di questi medicinali.
<b>CARDIOVASCOLARI</b>		
<i>Antiarritmici</i>		
<b>Amiodarone, Lidocaina sistemica, Chinidina</b>	Le concentrazioni di questi antiarritmici possono essere aumentate quando vengono somministrati in associazione con atazanavir. Il meccanismo dell'interazione amiodarone o lidocaina sistemica/atazanavir è l'inibizione del CYP3A. La chinidina ha una stretta finestra terapeutica ed è controindicata a causa della potenziale inibizione del CYP3A da parte di atazanavir.	Deve essere prestata cautela e si raccomanda il controllo delle concentrazioni terapeutiche, ove disponibile. È controindicato l'uso concomitante di chinidina (vedere paragrafo 4.3).
<i>Calcio antagonisti</i>		
<b>Bepidil</b>	Atazanavir non deve essere usato in associazione con medicinali substrati dell'isoenzima CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.	La co-somministrazione con bepidil è controindicata (vedere paragrafo 4.3)

<p><b>Diltiazem 180 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Diltiazem AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C<sub>max</sub>: ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C<sub>min</sub>: ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil -diltiazem C<sub>max</sub>: ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil -diltiazem C<sub>min</sub>: ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di atazanavir. È stato osservato un aumento del massimo intervallo PR rispetto a atazanavir somministrato da solo. La co-somministrazione di diltiazem e atazanavir/ritonavir non è stata studiata. Il meccanismo dell'interazione diltiazem/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale, con successiva titolazione al bisogno e controllo ECG.</p>
<p><b>Verapamil</b></p>	<p>Le concentrazioni sieriche di verapamil possono essere aumentate da atazanavir a causa dell'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Deve essere prestata cautela nella co-somministrazione di verapamil con atazanavir.</p>
<p><b>CORTICOSTEROIDI</b></p>		
<p><b>Desametasone e altri corticosteroidi</b> (tutte le vie di somministrazione)</p>	<p>La co-somministrazione con desametasone o altri corticosteroidi che inducono il CYP3A può determinare la perdita dell'effetto terapeutico di atazanavir e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir e/o ritonavir. Devono essere presi in considerazione corticosteroidi alternativi.</p> <p>Il meccanismo di interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di desametasone e l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione con corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) che sono metabolizzati dal CYP3A, in particolare per l'uso a lungo termine, potrebbe aumentare il rischio di sviluppo di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. Deve essere considerato il potenziale beneficio del trattamento rispetto al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi.</p> <p>Per la co-somministrazione di corticosteroidi somministrati per via cutanea sensibili all'inibizione del CYP3A, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del corticosteroide per le condizioni o gli impieghi che ne aumentano l'assorbimento sistemico.</p>

<p><b>Fluticasone propionato intranasale 50 µg 4 volte al giorno per 7 giorni</b> (ritonavir 100 mg capsule BID)</p> <p>E</p> <p><b>Corticosteroidi per via inalatoria/nasale</b></p>	<p>I livelli plasmatici del fluticasone propionato sono aumentati significativamente, mentre i livelli di cortisolo endogeno sono diminuiti di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82-89%). È possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica; ciò può accadere anche con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A, ad esempio il budesonide. Gli effetti dell'elevata esposizione sistemica di fluticasone sui livelli plasmatici di ritonavir non sono ancora noti. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4.</p> <p>Si prevede che l'uso concomitante di atazanavir (con o senza ritonavir) e di altri corticosteroidi per via inalatoria/nasale produca gli stessi effetti.</p>	<p>La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir e tali glucocorticoidi metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandata, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata una riduzione del dosaggio del glucocorticoide con un attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici o la sostituzione del glucocorticoide con un altro che non sia un substrato del CYP3A4 (ad esempio: beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi, la riduzione progressiva del dosaggio dovrà essere effettuata in un periodo di tempo più lungo.</p> <p>L'uso concomitante di corticosteroidi per via inalatoria/nasale e atazanavir (con o senza ritonavir) può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi inalatori/nasali. Usare con cautela. Considerare alternative ai corticosteroidi per via inalatoria/nasale, in particolare per l'uso a lungo termine.</p>
<p><b>DISFUNZIONE ERETTILE</b></p>		
<p><i>Inibitori della PDE5</i></p>		
<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil e vardenafil sono metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con atazanavir può causare aumenti delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed un aumento delle reazioni avverse PDE5-associate, inclusi ipotensione, modificazioni della visione e priapismo. Il meccanismo di questa interazione è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>I pazienti devono essere informati su questi possibili effetti indesiderati quando usano gli inibitori della PDE5 con atazanavir per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.4). Vedere anche IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE in questa tabella per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione di atazanavir con sildenafil.</p>
<p><b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ORMONE DI RILASCIO DELLE GONADOTROPINE (GnRH)</b></p>		
<p><b>Elagolix</b></p>	<p>Il meccanismo di interazione prevede un aumento dell'esposizione a elagolix in presenza di inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.</p>	<p>L'uso concomitante di elagolix 200 mg due volte al giorno con atazanavir (con o senza ritonavir) per più di 1 mese non è raccomandato a causa del potenziale rischio di eventi avversi come perdita ossea e aumento delle transaminasi epatiche. Limitare l'uso concomitante di elagolix 150 mg una volta al giorno con atazanavir (con o senza ritonavir) a 6 mesi.</p>

<b>INIBITORI DELLE CHINASI</b>		
<b>Fostamatinib</b>	Il meccanismo di interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	L'uso concomitante di fostamatinib con atazanavir (con o senza ritonavir) potrebbe aumentare la concentrazione plasmatica di R406, il metabolita attivo di fostamatinib. Monitorare per individuare eventuali tossicità derivanti dall'esposizione a R406 con conseguenti eventi avversi correlati alla dose come epatotossicità e neutropenia. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di fostamatinib.
<b>FITOTERAPICI</b>		
<b>Iperico (Erba di San Giovanni: <i>Hypericum perforatum</i>)</b>	Con l'uso concomitante dell'iperico con atazanavir si può verificare una significativa riduzione dei livelli plasmatici di atazanavir. L'effetto può essere dovuto ad una induzione del CYP3A4. C'è il rischio di una perdita dell'effetto terapeutico e di sviluppo di resistenza (vedere paragrafo 4.3).	La co-somministrazione di atazanavir con prodotti contenenti l'iperico è controindicata.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<b>Etinilestradiolo 25 µg + norgestimato</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	<p>Etinilestradiolo AUC: ↓19% (↓25% ↓13%)  Etinilestradiolo C<sub>max</sub>: ↓16% (↓26% ↓5%)  Etinilestradiolo C<sub>min</sub>: ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimato AUC: ↑85% (↑67% ↑105%)  Norgestimato C<sub>max</sub>: ↑68% (↑51% ↑88%)  Norgestimato C<sub>min</sub>: ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Mentre la concentrazione di etinilestradiolo aumentava con la somministrazione di atazanavir da solo, a causa dell'inibizione dell'UGT e del CYP3A4 da parte di atazanavir, l'effetto netto di atazanavir/ritonavir è una diminuzione dei livelli di etinilestradiolo a causa dell'effetto induttivo di ritonavir.</p> <p>L'aumento dell'esposizione progestinica può portare ad effetti indesiderati correlati (per esempio: resistenza insulinica, dislipidemia, acne e perdite di sangue) tali da poter compromettere l'aderenza alla terapia.</p>	Se un contraccettivo orale è somministrato con atazanavir/ritonavir, si raccomanda che il contraccettivo orale contenga almeno 30 µg di etinilestradiolo e che la paziente si attenga strettamente al regime posologico del contraccettivo. La co-somministrazione di atazanavir/ritonavir con altri contraccettivi ormonali o contraccettivi orali contenenti progestinici al di fuori di norgestimato non è stata studiata e, pertanto, deve essere evitata. Si raccomanda un metodo alternativo affidabile per la contraccezione.

<p><b>Etinilestradiolo 35 µg + noretindrone</b> (atazanavir 400 mg una volta al giorno)</p>	<p>Etinilestradiolo AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Etinilestradiolo C<sub>max</sub>: ↑15% (↓1% ↑32%) Etinilestradiolo C<sub>min</sub>: ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Noretindrone AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Noretindrone C<sub>max</sub>: ↑67% (↑42% ↑196%) Noretindrone C<sub>min</sub>: ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>L'aumento dell'esposizione progestinica può portare ad effetti indesiderati correlati (per esempio: resistenza insulinica, dislipidemia, acne e perdite di sangue) tali da poter compromettere l'aderenza alla terapia.</p>	
<b>AGENTICHE MODIFICANO IL PROFILO LIPIDICO</b>		
<i>Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi</i>		
<p><b>Simvastatina</b> <b>Lovastatina</b></p>	<p>Simvastatina e lovastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il loro metabolismo e la co-somministrazione con atazanavir può causare un aumento delle concentrazioni.</p>	<p>La co-somministrazione di simvastatina o lovastatina con atazanavir è controindicata a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Atorvastatina</b></p>	<p>Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può aumentare anche con atorvastatina, che è ugualmente metabolizzata dal CYP3A4.</p>	<p>La co-somministrazione di atorvastatina e atazanavir non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con un attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p><b>Pravastatina</b> <b>Fluvastatina</b></p>	<p>Sebbene non studiata, esiste la possibilità di un incremento della esposizione a pravastatina o fluvastatina quando co-somministrate con inibitori delle proteasi. La pravastatina non è metabolizzata dal CYP3A4. La fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.</p>	<p>Usare con cautela.</p>
<i>Altri agenti che modificano il profilo lipidico</i>		
<p><b>Lomitapide</b></p>	<p>Lomitapide è altamente dipendente da CYP3A4 per il proprio metabolismo, e la co-somministrazione con atazanavir con ritonavir può causare un aumento delle concentrazioni.</p>	<p>La co-somministrazione di lomitapide e atazanavir con ritonavir è controindicata a causa del potenziale rischio di aumento marcato dei livelli delle transaminasi ed epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>BETA-AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
<p><b>Salmeterolo</b></p>	<p>La co-somministrazione con atazanavir può portare ad un aumento delle concentrazioni di salmeterolo ed ad un aumento degli eventi avversi associati al salmeterolo.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di salmeterolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)</p>

<b>OPPIOIDI</b>		
<b>Buprenorfina, QD, dose stabile di mantenimento</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfina AUC: ↑67% Buprenorfina C <sub>max</sub> : ↑37% Buprenorfina C <sub>min</sub> : ↑69%  Norbuprenorfina AUC: ↑105% Norbuprenorfina C <sub>max</sub> : ↑61% Norbuprenorfina C <sub>min</sub> : ↑101%  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e dell'UGT1A1. Le concentrazioni di atazanavir (quando somministrato con ritonavir) non sono state significativamente influenzate.	La co-somministrazione con atazanavir e ritonavir richiede un controllo clinico degli effetti cognitivi e di sedazione. Si può considerare una riduzione del dosaggio della buprenorfina.
<b>Metadone, dose stabile di mantenimento</b> (atazanavir 400 mg QD)	Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone. Sulla base di questi dati, dal momento che un basso dosaggio di ritonavir (100 mg BID) ha mostrato di non avere un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone, non sono attese interazioni se il metadone è co-somministrato con atazanavir.	Se il metadone è co-somministrato con atazanavir, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE</b>		
<i>Inibitori della PDE5</i>		
<b>Sildenafil</b>	La co-somministrazione con atazanavir può portare ad un aumento delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed ad un aumento degli eventi avversi associati all'inibitore della PDE5.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	Non è stata stabilita la dose sicura ed efficace per sildenafil quando utilizzato in associazione con atazanavir per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare. Sildenafil, quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>SEDATIVI</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam e triazolam sono abbondantemente metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con atazanavir può causare un elevato aumento della concentrazione di queste benzodiazepine. Non sono stati condotti studi sulle interazioni per la co-somministrazione di atazanavir con le benzodiazepine. Per estrapolazione dai dati osservati con altri inibitori del CYP3A4, sono attesi aumenti delle concentrazioni di midazolam significativamente maggiori a seguito di somministrazione orale di midazolam. Dati sull'uso concomitante di midazolam per via parenterale con altri inibitori delle proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam.	La co-somministrazione di atazanavir con triazolam o midazolam per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna fare attenzione alla co-somministrazione di atazanavir con midazolam per via parenterale. Se atazanavir viene co-somministrato con midazolam per via parenterale, questo deve essere fatto presso una unità di terapia intensiva o simile che assicuri un attento controllo clinico e appropriata assistenza medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione l'aggiustamento del dosaggio di midazolam, soprattutto se viene somministrata più di una dose di midazolam.

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

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

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

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

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

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

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

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

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

### Allattamento

Atazanavir è stato rilevato nel latte materno. Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

### Fertilità

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

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

I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri durante il trattamento con regimi contenenti atazanavir (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Durante la sorveglianza post-marketing è stata riportata malattia renale cronica in pazienti con infezione da HIV trattati con atazanavir, con o senza ritonavir. Un ampio studio osservazionale prospettico ha mostrato un'associazione tra un'aumentata incidenza di malattia renale cronica e un'esposizione cumulativa al regime contenente atazanavir/ritonavir in pazienti con infezione da HIV con eGFR inizialmente normale. Tale associazione è stata osservata indipendentemente dall'esposizione a tenofovir disoproxil. Un monitoraggio regolare della funzione renale dei pazienti deve essere mantenuto durante tutto il periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

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

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	non comune: ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	non comune: peso diminuito, peso aumentato, anoressia, appetito aumentato
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	non comune: depressione, disorientamento, ansia, insonnia, disturbi del sonno, sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	comune: cefalea; non comune: neuropatia periferica, sincope, amnesia, capogiro, sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio:</i>	comune: ittero oculare
<i>Patologie cardiache:</i>	non comune: torsioni di punta <sup>a</sup> raro: prolungamento dell'intervallo QTc <sup>a</sup> , edema, palpitazione
<i>Patologie vascolari:</i>	non comune: ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e</i>	non comune: dispnea

<i>mediastiniche:</i>	
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	comune: vomito, diarrea, dolore addominale, nausea, dispepsia non comune: pancreatite, gastrite, distensione addominale, stomatite aftosa, flatulenza, bocca secca
<i>Patologie epatobiliari:</i>	comune: ittero; non comune: epatite, colelitiasi <sup>a</sup> , colestasi <sup>a</sup> raro: epatosplenomegalia, colecistite <sup>a</sup>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	comune: eruzione cutanea non comune: eritema multiforme <sup>a,b</sup> , eruzioni cutanee tossiche <sup>a,b</sup> , eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomatologia sistemica (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedema <sup>a</sup> , orticaria, alopecia, prurito raro: sindrome di Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , eruzione vescicolo-bollosa, eczema, vasodilatazione
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	non comune: atrofia muscolare, artralgia, mialgia raro: miopatia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	non comune: nefrolitiasi, ematuria, proteinuria, pollachiuria, nefrite interstiziale, malattia renale cronica <sup>a</sup> ; raro: dolore renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:</i>	non comune: ginecomastia
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	comune: stanchezza non comune: dolore toracico, malessere, piressia, astenia raro: alterazioni dell'andatura

<sup>a</sup>Queste reazioni avverse sono state identificate durante la sorveglianza post-marketing, tuttavia le frequenze sono state stimate tramite un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a atazanavir in studi clinici randomizzati controllati o altri studi clinici disponibili (n = 2 321).

<sup>b</sup>Per maggiori dettagli, vedere Descrizione di eventi avversi selezionati

#### Descrizione di eventi avversi selezionati

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

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

#### Parametri metabolici

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

#### Eruzione cutanea e sindromi associate

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

Con l'uso di atazanavir sono stati riportati sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche e eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomatologia sistemica (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Alterazioni di laboratorio*

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

aumenti della bilirubina totale di grado 3-4. Tra i pazienti naïve trattati con atazanavir 300 mg una volta al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno per una durata mediana di 96 settimane, il 48% ha avuto aumenti della bilirubina totale di grado 3-4 (vedere paragrafo 4.4).

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

Il 2% dei pazienti trattati con atazanavir ha avuto alterazioni contemporanee di grado 3-4 di ALT/AST e della bilirubina totale.

#### Popolazione pediatrica

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

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

#### Altre popolazioni speciali

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi, codice ATC: J05AE08

#### Meccanismo d'azione

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

*Attività antivirale in vitro:* l'atazanavir mostra una attività anti HIV-1 (inclusi tutti i ceppi virali testati) ed una attività anti HIV-2 in colture cellulari.

#### **Resistenza**

##### *Pazienti adulti non sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale*

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

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

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

<sup>a</sup> Numero di pazienti con genotipo disponibile sia al basale che al fallimento virologico (HIV RNA  $\geq$  400 copie/mL).

La sostituzione M184I/V è emersa rispettivamente in 5/26 pazienti con fallimento virologico trattati con atazanavir/ritonavir e in 7/26 trattati con lopinavir/ritonavir.

##### *Pazienti adulti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale*

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

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

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

<sup>a</sup> Numero di pazienti con genotipo disponibile sia al basale che al fallimento virologico (HIV RNA  $\geq$  400 copie/mL).

<sup>b</sup> Dieci pazienti hanno mostrato resistenza fenotipica al basale a atazanavir + ritonavir (fold change [FC] > 5.2). L'FC della suscettibilità nella coltura cellulare relativa al wild-type di riferimento è stata misurata utilizzando PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Nello studio 045, su una popolazione sottoposta a precedente trattamento, nessuna delle sostituzioni de novo (vedere Tabella 4) è specifica per atazanavir e può riflettere riemergenza di vecchia resistenza ad atazanavir+ritonavir.

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

### Risultati clinici

*In pazienti adulti non sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale*

Lo studio 138 è uno studio internazionale randomizzato, in aperto, multicentrico, in pazienti non sottoposti a precedente trattamento, che confronta atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) con lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg due volte al giorno), ognuno in associazione con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina in dose fissa (300 mg/200 mg compresse, una volta al giorno). I pazienti trattati con atazanavir/ritonavir hanno mostrato che l'efficacia era simile (non inferiore) a quella osservata nei pazienti trattati con il trattamento di confronto lopinavir/ritonavir, come dimostrato dalla proporzione di pazienti con valori di HIV RNA <50 copie/mL alla 48 Settimana di trattamento (Tabella 5).

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

**Tabella 5: Risultati di efficacia nello Studio 138<sup>a</sup>**

Parametri	atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg una volta al giorno) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg due volte al giorno) n=443	
	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96
<b>HIV RNA &lt;50 copie/mL, %</b>				
Tutti i pazienti <sup>d</sup>	78	74	76	68
Differenza stimata [95% CI] <sup>d</sup>	Settimana 48: 1,7% [-3,8%; 7,1%] Settimana 96: 6,1% [0,3%; 12,0%]			
Analisi per protocollo <sup>e</sup>	86 (n= 392 <sup>f</sup> )	91 (n= 352)	89 (n= 372)	89 (n= 331)
Differenza stimata <sup>e</sup> [95% CI]	Settimana 48: -3% [-7,6%; 1,5%] Settimana 96: 2,2% [-2,3%; 6,7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 copie/mL, % a seconda delle caratteristiche al basale<sup>d</sup></b>				
HIV RNA <100,000 copie/mL	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
$\geq$ 100,000 copie/mL	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Conta dei CD4 < 50 cell/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
da 50 a <100 cell/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
da 100 a <200 cell/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
$\geq$ 200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNA variazione media rispetto al basale, log<sub>10</sub> copie/mL</b>				
Tutti i pazienti	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>				
Tutti i pazienti	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>Variazione media dei CD4 dal basale, cell/mm<sup>3</sup> a seconda delle caratteristiche al basale</b>				
HIV RNA	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)

< 100.000 copie/mL				
≥ 100.000 copie/mL	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> La media della conta delle cellule dei CD4 al basale è stata di 214 cell/mm<sup>3</sup> (da 2 a 810 cell/mm<sup>3</sup>) e il livello plasmatico medio dell'HIV-1 RNA al basale è stato di 4,94 log<sub>10</sub> copie/mL (da 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> copie/mL).

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

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

<sup>d</sup> Analisi Intent-to-treat, con valori mancanti considerati come fallimenti.

<sup>e</sup> Analisi per protocollo: escludendo i pazienti che non hanno completato lo studio e quelli con deviazioni maggiori dal protocollo.

<sup>f</sup> Numero di pazienti valutabili.

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

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

Undici soggetti (13%) nel gruppo atazanavir depotenziato e 6 soggetti (7%) nel gruppo atazanavir + ritonavir hanno presentato rebound virologico. Quattro soggetti nel gruppo atazanavir depotenziato e 2 soggetti nel gruppo atazanavir + ritonavir avevano HIV RNA >500 copie/mL durante la fase di mantenimento. Nessun soggetto in entrambi i gruppi ha mostrato l'emergenza di resistenza agli inibitori della proteasi. La sostituzione M184V nella trascrittasi inversa, che conferisce resistenza a lamivudina ed emtricitabina, è stata riscontrata in 2 soggetti nel gruppo atazanavir depotenziato ed in 1 soggetto nel gruppo atazanavir + ritonavir.

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

#### *In pazienti adulti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale*

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

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

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

Parametro	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg una volta al giorno) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg due volte al giorno) n=123		Differenza tempo-mediata ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% CI <sup>d</sup> ]	
	Settimana	Settimana	Settimana	Settimana	Settimana	Settimana

	48	96	48	96	48	96
<b>HIV RNA variazione media dal basale, log<sub>10</sub> copie/mL</b>						
Tutti i pazienti	-1,93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12; 0,39]	0,14 [-0,13; 0,41]
<b>HIV RNA &lt; 50 copie/mL, %<sup>f</sup> (responder/valutabile)</b>						
Tutti i pazienti	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
<b>HIV RNA &lt;50 copie/mL in base alle sostituzioni dei PI selezionate al basale, <sup>f, g</sup> % (responder/valutabile)</b>						
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
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>						
Tutti i pazienti	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

<sup>a</sup> La media della conta delle cellule CD4 al basale era di 337 cellule/mm<sup>3</sup> (intervallo: 14-1.543 cellule/mm<sup>3</sup>) e il livello plasmatico medio di HIV-1 RNA al basale era di 4,4 log<sub>10</sub> copie/mL (intervallo: 2,6-5,88 log<sub>10</sub> copie/mL).

<sup>b</sup> ATV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta al giorno).

<sup>c</sup> LPV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta al giorno).

<sup>d</sup> Intervallo di confidenza.

<sup>e</sup> Numero dei pazienti valutabili.

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

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

NA = non applicabile.

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

I dati di efficacia osservati nei 41 pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 anni e ≤ di 18 anni che

hanno ricevuto atazanavir capsule con ritonavir, sono riportati nella Tabella 7. Per i pazienti pediatrici non sottoposti a precedente trattamento, la conta media delle cellule CD4 al basale è stata di 344 cellule/mm<sup>3</sup> (range: da 2 a 800 cellule/mm<sup>3</sup>) e il valore plasmatico medio al basale di HIV 1 RNA è stato di 4,67 log<sub>10</sub> copie/mL (range da 3,70 a 5,00 log<sub>10</sub> copie/mL). Per i pazienti pediatrici sottoposti a precedente trattamento, la conta media delle cellule CD4 al basale è stata di 522 cellule/mm<sup>3</sup> (range: da 100 a 1 157 cellule/mm<sup>3</sup>) e il valore plasmatico medio al basale di HIV 1 RNA è stato di 4,09 log<sub>10</sub> copie/mL (range da 3,28 a 5,00 log<sub>10</sub> copie/mL).

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

Parametri	Non sottoposti a precedente trattamento atazanavir Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 16	Sottoposti a precedente trattamento atazanavir Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 25
<b>HIV RNA &lt;50 copie/mL, %<sup>a</sup></b>		
Tutti i pazienti	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV RNA &lt;400 copie/mL, %<sup>a</sup></b>		
Tutti i pazienti	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
Tutti i pazienti	293 (n= 14 <sup>b</sup> )	229 (n= 14 <sup>b</sup> )
<b>HIV RNA &lt;50 copie/mL stratificati in base alla presenza al basale di mutazioni per PI<sup>c</sup> % (responder/valutabili<sup>d</sup>)</b>		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
≥ 4	NA	0 (0/3)

<sup>a</sup> Analisi Intent-to-treat, con valori mancanti considerati come fallimenti.

<sup>b</sup> Numero dei pazienti valutabili.

<sup>c</sup> Mutazioni maggiori per PI: L24I, D30N, V32I, L33F, M46I, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; mutazioni minori per PI: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Include pazienti con dati di resistenza al basale.

NA = non applicabile.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

*Assorbimento:* Su pazienti con infezione da HIV (n=33 studi combinati), dosi multiple di atazanavir 300 mg, una volta al giorno, con ritonavir 100 mg, una volta al giorno, con cibo ha determinato una media geometrica (CV%) per atazanavir, C<sub>max</sub> di 4466 (42%) ng/mL, con il tempo della C<sub>max</sub> di approssimativamente 2,5 ore. La media geometrica (CV%) per atazanavir C<sub>min</sub> e AUC era 654 (76%) ng/mL e 44185 (51%) ng•h/mL, rispettivamente.

In pazienti HIV infetti (n=13), dosi multiple di atazanavir 400 mg (senza ritonavir) una volta al giorno con il cibo hanno prodotto una media geometrica (CV%) per atazanavir C<sub>max</sub> di 2298 (71) ng/mL, con un tempo a C<sub>max</sub> di circa 2.0 ore. La media geometrica (CV%) per atazanavir C<sub>min</sub> e AUC è stata 120 (109) ng/mL e 14874 (91) ng•h/mL, rispettivamente.

Effetto del cibo: la co-somministrazione di atazanavir e ritonavir con cibo ottimizza la biodisponibilità di atazanavir. La co-somministrazione di una singola dose di atazanavir 300 mg e una dose di 100 mg di ritonavir con un pasto leggero ha determinato un incremento del 33% dell'AUC e un incremento del 40% sia della C<sub>max</sub> che della concentrazione di atazanavir nelle 24 ore rispetto ad uno stato di digiuno. La co-somministrazione con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha influenzato l'AUC di atazanavir rispetto a condizioni di digiuno e la C<sub>max</sub> era compresa entro l'11% dei valori a digiuno. La concentrazione nelle 24 ore in seguito ad un pasto ad alto contenuto di grassi era aumentata

approssimativamente del 33% a causa di un ritardato assorbimento; la  $T_{max}$  mediana era aumentata da 2,0 a 5,0 ore. La somministrazione di atazanavir con ritonavir sia con un pasto leggero o con un pasto ad alto contenuto di grassi produceva un decremento del coefficiente di variazione dell'AUC e della  $C_{max}$  approssimativamente del 25% se confrontato con lo stato di digiuno. Per aumentare la biodisponibilità e minimizzare la variabilità, atazanavir deve essere assunto con il cibo.

*Distribuzione:* l'atazanavir è risultato legato approssimativamente per l'86% alle proteine sieriche umane in un intervallo di concentrazioni da 100 a 10 000 ng/mL. L'atazanavir si lega sia alla glicoproteina alfa-1-acida (AAG) sia all'albumina per una quota simile (rispettivamente 89% e 86% a 1 000 ng/mL). In uno studio a dosi ripetute su pazienti infettati dal virus HIV con 400 mg di atazanavir, una volta al giorno, con un pasto leggero, per 12 settimane, atazanavir è stato riscontrato nel liquido cerebrospinale e nel liquido seminale.

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

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

#### Popolazioni speciali

*Compromissione renale:* nei soggetti sani, l'eliminazione renale dell'atazanavir immodificato è risultata circa del 7% della dose somministrata. Non ci sono dati farmacocinetici disponibili per atazanavir con ritonavir in pazienti con compromissione renale. Atazanavir (senza ritonavir) è stato studiato in pazienti adulti con compromissione renale severa (n=20), inclusi quelli in emodialisi, in trattamento con dosi multiple di 400 mg una volta al giorno. Sebbene questo studio presentasse alcuni limiti (non sono state studiate le concentrazioni del farmaco libero), i risultati hanno suggerito che i parametri farmacocinetici di atazanavir nei pazienti in emodialisi rispetto ai pazienti con funzione renale normale erano diminuiti dal 30% al 50%. Il meccanismo di questa diminuzione non è noto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.).

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

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

*Etnia:* un'analisi farmacocinetica su una popolazione proveniente dai campioni degli studi clinici di fase II non ha indicato effetti dovuti all'etnia sulla farmacocinetica dell'atazanavir.

*Gravidanza:*

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

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

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

<sup>a</sup> Le concentrazioni di picco di atazanavir e le AUC sono state trovate approssimativamente 26-40% più alte durante il periodo post-parto (4-12 settimane) di quelle storicamente osservate nelle pazienti infette da HIV non in gravidanza. Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir sono state approssimativamente 2 volte più alte durante il periodo post-parto quando confrontate con quelle osservate storicamente in pazienti infette da HIV non in gravidanza.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> è la concentrazione 24 ore dopo la dose.

#### Popolazione pediatrica

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Nel corso di studi *in vitro*, una proteina clonata che forma i canali del potassio nel tessuto cardiaco umano (hERG) è risultata inibita del 15% ad una concentrazione di atazanavir (30 µM) corrispondente a 30 volte la concentrazione di farmaco libero alla C<sub>max</sub> nell'uomo. In uno studio su fibre di Purkinje di coniglio, concentrazioni simili di atazanavir hanno aumentato del 13% la durata del potenziale d'azione (APD<sub>90</sub>). Variazioni elettrocardiografiche (bradicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo PR, prolungamento dell'intervallo QT e prolungamento del complesso QRS) sono stati osservati solo in uno studio iniziale di tossicità orale, della durata di 2 settimane, sui cani. Successivi studi di tossicità orale di 9 mesi sui cani non hanno mostrato variazioni elettrocardiografiche correlate al farmaco. La rilevanza clinica di questi dati non clinici non è nota. Gli effetti cardiaci potenziali di questo prodotto sull'uomo non possono essere stabiliti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei casi di sovradosaggio si deve considerare il possibile prolungamento dell'intervallo PR (vedere paragrafo 4.9).

In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nel ratto, l'atazanavir ha alterato il ciclo estrale senza effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità. Non sono stati osservati effetti teratogenici nei ratti o nei conigli a dosi tossiche per la madre. Nelle femmine di coniglio gravide, sono state osservate lesioni macroscopiche dello stomaco e dell'intestino nell'animale morto o

moribondo a dosi per la madre di 2 e 4 volte la dose massima somministrata nello studio di sviluppo definitivo dell'embrione. Nella valutazione pre- e postnatale dello sviluppo nei ratti, l'atazanavir ha determinato una diminuzione transitoria del peso corporeo nella prole a dosi tossiche per la madre. L'esposizione sistemica all'atazanavir a dosi che sono risultate tossiche per la madre è stata almeno uguale o leggermente superiore di quella osservata nell'uomo alla dose di 400 mg una volta al giorno.

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

lattosio monoidrato  
crospovidone (tipo A)  
magnesio stearato

#### Involucro della capsula di Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide

##### *Corpo:*

titanio diossido (E171)  
gelatina

##### *Cappuccio:*

titanio diossido (E171)  
ossido di ferro giallo (E172)  
ossido di ferro rosso (E172)  
gelatina  
inchiostro:  
    gomma lacca  
    ossido di ferro nero (E172)  
    idrossido di potassio

#### Involucro della capsula di Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide

##### *Corpo:*

titanio diossido (E171)  
ossido di ferro giallo (E172)  
ossido di ferro rosso (E172)  
gelatina

##### *Cappuccio:*

titanio diossido (E171)  
ossido di ferro giallo (E172)  
ossido di ferro rosso (E172)

gelatina  
inchiostro:  
    gomma lacca  
    ossido di ferro nero (E172)  
    idrossido di potassio

#### Involucro della capsula di Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

*Corpo:*  
titanio diossido (E171)  
gelatina

*Cappuccio:*  
titanio diossido (E171)  
ossido di ferro giallo (E172)  
ossido di ferro rosso (E172)  
ossido di ferro nero (E172)  
gelatina  
inchiostro:  
    gomma lacca  
    titanio diossido (E171)  
    idrossido di potassio

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il periodo di validità dopo la prima apertura è 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Atazanavir Krka 150 mg e 200 mg capsule rigide

Contenitore in HDPE con tappo in PP a prova di bambino anti-manomissione con chiusura igroscopica: 60 capsule rigide in una scatola.

#### Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

Contenitore in HDPE con tappo in PP a prova di bambino anti-manomissione con chiusura igroscopica: 30 capsule rigide e 90 (3x30) capsule rigide in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*150 mg capsule rigide :*

60 capsule rigide: EU/1/19/1353/001

*200 mg capsule rigide\_:*

60 capsule rigide: EU/1/19/1353/002

*300 mg capsule rigide :*

30 capsule rigide: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) capsule rigide: EU/1/19/1353/004

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25. marzo 2019

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

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

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Germania

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

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

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide

atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le capsule devono essere deglutite intere.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

EXP

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

EU/1/19/1353/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Atazanavir Krka 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL CONTENITORE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide

atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le capsule devono essere deglutite intere.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

EXP

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

EU/1/19/1353/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide

atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le capsule devono essere deglutite intere.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

EXP

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

EU/1/19/1353/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Atazanavir Krka 200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL CONTENITORE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide

atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida

60 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le capsule devono essere deglutite intere.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

EXP

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

EU/1/19/1353/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### CARTONE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

atazanavir

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

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

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

30 capsule rigide

90 (3 x 30) capsule rigide

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le capsule devono essere deglutite intere.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

#### 8. DATA DI SCADENZA

EXP

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

EU/1/19/1353/003 30 capsule rigide  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) capsule rigide

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Atazanavir Krka 300 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****ETICHETTA DEL CONTENITORE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio monoidrato.

Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Capsula rigida

30 capsule rigide

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Le capsule devono essere deglutite intere.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

EXP

Il periodo di validità dopo la prima apertura è di 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.  
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

EU/1/19/1353/003 30 capsule rigide  
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) capsule rigide

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide**  
**Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide**  
**Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide**  
atazanavir

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

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

### Contenuto di questo foglio

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

#### 1. Cos'è Atazanavir Krka e a cosa serve

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

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

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Atazanavir Krka

##### Non prenda Atazanavir Krka

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

- quetiapina (usata per trattare la schizofrenia, il disordine bipolare ed il disordine depressivo maggiore); lurasidone (usato per trattare la schizofrenia)
- medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, una preparazione a base di piante medicinali)
- triazolam e midazolam orale (da prendere per bocca) (usato per aiutarla a dormire e/o per ridurre l'ansia)
- lomitapide, simvastatina e lovastatina (usati per abbassare il livello di colesterolo nel sangue)
- medicinali che contengono grazoprevir, inclusa la combinazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C)
- apalutamide (usato per trattare il cancro della prostata), encorafenib (usato per il trattamento del cancro) e ivosidenib (usato per il trattamento del cancro)
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (usati per il trattamento delle crisi epilettiche)

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

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

### **Avvertenze e precauzioni**

**Atazanavir Krka non è una cura per l'infezione da HIV.** Può continuare a sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV.

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

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

Atazanavir Krka può influenzare la funzionalità dei reni.

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

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

Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di

osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

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

In pazienti che assumevano atazanavir è stata riportata eruzione cutanea grave, inclusa sindrome di Stevens-Johnson. Se dovesse svilupparsi un'eruzione cutanea, informi il medico immediatamente.

Si rivolga al medico se nota un cambiamento nel battito del cuore (cambiamenti del ritmo cardiaco). I bambini che ricevono Atazanavir Krka possono aver bisogno di monitoraggio cardiaco e questo sarà stabilito dal pediatra.

### **Bambini**

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

### **Altri medicinali e Atazanavir Krka**

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

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

- altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV (es. indinavir, nevirapina ed efavirenz)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizzato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con Atazanavir Krka per prevenire la gravidanza, sia certa di prenderli esattamente come indicato dal medico e non dimentichi alcuna dose
- qualsiasi medicinale usato per trattare i disturbi correlati all'acidità gastrica (per es., antiacidi da prendere un'ora prima di prendere Atazanavir Krka o 2 ore dopo avere preso Atazanavir Krka, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, clopidogrel, prasugrel e ticagrelor (usati per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- elagolix (antagonista del recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine, usato per trattare il dolore intenso da endometriosi)
- fostamatinib (usato per trattare la trombocitopenia immune cronica)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore)
- corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione; incluso desametasone).

Alcuni medicinali possono interagire con ritonavir, un medicinale che viene assunto con Atazanavir Krka. È importante che informi il medico se sta assumendo un corticosteroide somministrato per via inalatoria o nasale (nel naso), compresi fluticasone o budesonide (somministrati per il trattamento di sintomi allergici o asma).

#### **Atazanavir Krka con cibo e bevande**

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

#### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Atazanavir, il principio attivo di Atazanavir Krka, è escreto nel latte materno. Le pazienti non devono allattare con latte materno mentre assumono Atazanavir Krka.

L'allattamento **non è raccomandato** per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno.

Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con** il medico **il prima possibile**.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

#### **Atazanavir Krka contiene lattosio monoidrato**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere Atazanavir Krka**

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

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

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

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose di Atazanavir Krka una volta al giorno (mg)</b>	<b>Dose* di Ritonavir una volta al giorno (mg)</b>
da 15 a meno di 35	200	100
almeno 35	300	100

\*Possono essere utilizzati ritonavir capsule, compresse o ritonavir soluzione orale.

Sono disponibili altre formulazioni di questo medicinale per pazienti pediatrici che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg (leggere il relativo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle forme alternative). Si suggerisce di passare dalle altre formulazioni alle capsule non appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

**Non apra le capsule.**

**Se prende più Atazanavir Krka di quanto deve**

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

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

**Se dimentica di prendere Atazanavir Krka**

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

**Se interrompe il trattamento con Atazanavir Krka**

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

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

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

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

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

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

Sintomi di calcoli biliari possono includere dolore nella parte alta destra o centrale dello stomaco, nausea, vomito, febbre o ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi.

- Atazanavir Krka può influenzare la funzionalità dei reni.
- In persone che prendono Atazanavir Krka si verificano non comunemente calcoli renali. Informi immediatamente il medico se osserva sintomi di calcoli renali che includono dolore nella parte bassa della schiena o dello stomaco, sangue nelle urine o dolore nell'urinare.

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

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- mal di testa
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- affaticabilità (stanchezza estrema)

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

- neuropatia periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
  - ipersensibilità (reazione allergica)
  - astenia (stanchezza o debolezza inusuale)
  - diminuzione di peso, aumento di peso, anoressia (perdita dell'appetito), aumento dell'appetito
  - depressione, ansia, disturbi del sonno
  - disorientamento, amnesia (perdita di memoria), vertigini, sonnolenza, alterazioni dell'attività onirica
  - sincope (svenimento), ipertensione (pressione sanguigna alta)
  - dispnea (fiato corto)
  - pancreatite (infiammazione del pancreas), gastrite (infiammazione dello stomaco), stomatite aftosa (ulcere della bocca e infiammazioni del cavo orale), disgeusia (alterazione del gusto), flatulenza (gas intestinali), bocca secca, distensione addominale
  - angioedema (gonfiore grave della pelle e di altri tessuti, più frequentemente labbra e occhi)
  - alopecia (perdita o assottigliamento inusuale dei capelli), prurito
  - atrofia muscolare (riduzione della massa muscolare), artralgia (dolore alle articolazioni), mialgia (dolore muscolare)
  - nefrite interstiziale (infiammazione del rene), ematuria (sangue nelle urine), proteinuria (eccesso di proteine nelle urine), pollachiuria (aumento della frequenza urinaria)
  - ginecomastia (ingrossamento del seno negli uomini)
  - dolore toracico, malessere (sensazione di malessere generale), febbre
  - insonnia (difficoltà ad addormentarsi)
- Raro (può interessare fino ad 1 persona su 1000)
- disturbi dell'andatura (modo di camminare anormale)
  - edema (gonfiore)
  - epato-splenomegalia (ingrossamento del fegato e della milza)
  - miopatia (dolore muscolare, debolezza muscolare da affaticamento non causata da esercizio fisico)
  - dolore renale

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

## **5. Come conservare Atazanavir Krka**

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

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

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Il periodo di validità dopo la prima apertura è 2 mesi, conservato a temperatura inferiore a 25 °C.

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Atazanavir Krka

- Il principio attivo è atazanavir.  
Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide  
Ogni capsula contiene 150 mg di atazanavir (come solfato).  
Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide  
Ogni capsula contiene 200 mg di atazanavir (come solfato).  
Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide  
Ogni capsula contiene 300 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti:  
Contenuto della capsula: lattosio monoidrato, crospovidone (tipo A) e magnesio stearato.  
Vedere paragrafo 2 "Atazanavir Krka contiene lattosio monoidrato".

#### Involucro della capsula di Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide:

*Corpo:* titanio diossido (E171) e gelatina

*Cappuccio:* titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), gelatina e inchiostro (gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), idrossido di potassio)

#### Involucro della capsula di Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide:

*Corpo:* titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e gelatina

*Cappuccio:* titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), gelatina e inchiostro (gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), idrossido di potassio)

#### Involucro della capsula di Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide:

*Corpo:* titanio diossido (E171) e gelatina

*Cappuccio:* titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), gelatina e inchiostro (gomma lacca, titanio diossido (E171), idrossido di potassio).

### Descrizione dell'aspetto di Atazanavir Krka e contenuto della confezione

#### Atazanavir Krka 150 mg capsule rigide

Capsula in gelatina rigida (capsula), dimensione n. 1. Il corpo della capsula è di colore bianco o quasi bianco, il cappuccio della capsula è di colore marrone-arancio. Sul cappuccio della capsula è stampato A150 in nero. Il contenuto della capsula è una polvere da bianco giallastro a giallo-bianca.

#### Atazanavir Krka 200 mg capsule rigide

Capsula in gelatina rigida (capsula), dimensione n. 0. Il corpo e il cappuccio della capsula sono di colore marrone-arancio. Sul cappuccio della capsula è stampato A200 in nero. Il contenuto della capsula è una polvere da bianco giallastro a giallo-bianca.

#### Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide

Capsula in gelatina rigida (capsula), dimensione n. 00. Il corpo della capsula è di colore bianco o quasi bianco, il cappuccio della capsula è di colore marrone scuro. Sul cappuccio della capsula è stampato A300 in bianco. Il contenuto della capsula è una polvere da bianco giallastro a giallo-bianca.

Atazanavir Krka 150 mg e 200 mg capsule rigide sono disponibili in contenitori in HDPE contenenti 60 capsule rigide; in una scatola.

Atazanavir Krka 300 mg capsule rigide sono disponibili in contenitori contenenti 30 capsule rigide o 90 (3x30) capsule rigide; in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

**Produttori**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Germania

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

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

**България**

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Česká republika**

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Magyarország**

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Danmark**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Malta**

E. J. Busuttill Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

**Deutschland**

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Nederland**

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Eesti**

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Norge**

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**España**

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

**Polska**

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**France**

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Portugal**

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**Hrvatska**

KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 101

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.