

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REYATAZ 100 mg capsule rigide  
REYATAZ 150 mg capsule rigide  
REYATAZ 200 mg capsule rigide  
REYATAZ 300 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### REYATAZ 100 mg capsule rigide

Ciascuna capsula contiene 100 mg di atazanavir (come solfato).

Eccipiente con effetti noti: 54,79 mg di lattosio per capsula.

### REYATAZ 150 mg capsule rigide

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

Eccipiente con effetti noti: 82,18 mg di lattosio per capsula.

### REYATAZ 200 mg capsule rigide

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

Eccipiente con effetti noti: 109,57 mg di lattosio per capsula.

### REYATAZ 300 mg capsule rigide

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

Eccipiente con effetti noti: 164,36 mg di lattosio per capsula.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

### REYATAZ 100 mg capsule rigide

Capsula opaca blu e bianca con stampato, con inchiostri bianco e blu, su una metà "BMS 100 mg" e "3623" sull'altra metà.

### REYATAZ 150 mg capsule rigide

Capsula opaca blu e blu polvere con stampato, con inchiostri bianco e blu, su una metà "BMS 150 mg" e "3624" sull'altra metà.

### REYATAZ 200 mg capsule rigide

Capsula opaca blu con stampato, con inchiostro bianco, su una metà "BMS 200 mg" e "3631" sull'altra metà.

### REYATAZ 300 mg capsule rigide

Capsula opaca rossa e blu con stampato, con inchiostro bianco, su una metà "BMS 300 mg" e "3622" sull'altra metà.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

REYATAZ 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 dai 6 anni in su in associazione con altri antiretrovirali (vedere paragrafo 4.2).

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

La scelta di REYATAZ in pazienti adulti e pediatriche sottoposti a precedente trattamento si deve basare 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 instaurata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

#### Posologia

##### *Adulti*

Il dosaggio raccomandato di REYATAZ 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 pediatriche (età compresa tra 6 e 18 anni e peso almeno 15 kg)*

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

**Tabella 1: REYATAZ capsule con ritonavir: dosaggio per pazienti pediatriche (età compresa tra 6 e 18 anni e peso almeno 15 kg)**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dosaggio di REYATAZ una volta al giorno</b>	<b>Dosaggio di ritonavir una volta al giorno<sup>a</sup></b>
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 pediatriche (età almeno 3 mesi e peso almeno 5 kg):* per i pazienti pediatriche che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg è disponibile REYATAZ polvere orale (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di REYATAZ polvere orale). Si suggerisce il passaggio da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

#### *Popolazioni speciali*

##### *Insufficienza renale*

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

##### *Insufficienza epatica*

REYATAZ con ritonavir non è stato studiato in pazienti con insufficienza epatica. REYATAZ con ritonavir deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica lieve. REYATAZ con

ritonavir non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

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

#### *Gravidanza e Post-parto*

Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza:

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

- Se è necessario tenofovir disoproxil fumarato o un antagonista dei recettori H<sub>2</sub>, può essere preso in considerazione un incremento del dosaggio a REYATAZ 400 mg con ritonavir 100 mg con TDM (vedere paragrafi 4.6 e 5.2).
- Non è raccomandato l'uso di REYATAZ con ritonavir in pazienti in gravidanza alle quali sono somministrati sia tenofovir disoproxil fumarato 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 post-parto devono essere strettamente monitorate per le reazioni avverse.

- Durante questo periodo, le pazienti 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)*

REYATAZ 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.

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

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

Associazione con rifampicina (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, alfuzosina, astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam per somministrazione orale (per le precauzioni sulla somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5) e alcaloidi della segale cornuta, in particolare, ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

La co-somministrazione di REYATAZ 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

Insufficienza epatica: Atazanavir è metabolizzato principalmente dal fegato e sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). La sicurezza e l'efficacia di REYATAZ non sono state stabilite in pazienti affetti da significativi disturbi epatici. Pazienti con epatite cronica B o C ed in trattamento con antiretrovirali di associazione sono a maggior rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di trattamento antiretrovirale concomitante per 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.

Insufficienza renale: Non è necessario alcun aggiustamento posologico in pazienti con disfunzione renale. Comunque, REYATAZ non è raccomandato in pazienti in emodialisi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Prolungamento dell'intervallo QT: Negli studi clinici con REYATAZ, sono stati osservati prolungamenti asintomatici dose-correlati dell'intervallo PR. Occorre usare cautela con i medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo PR. In pazienti con problemi della conduzione preesistenti (blocco atrioventricolare di secondo grado o di grado più elevato o blocco di branca complesso), REYATAZ deve essere usato con cautela e solo se i benefici superano il rischio (vedere

paragrafo 5.1). Occorre usare una particolare cautela nel prescrivere REYATAZ 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 emofiliaci: Ci sono state segnalazioni di aumenti del sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed ematomi in pazienti emofiliaci 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 emofiliaci devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

#### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti 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, REYATAZ (con o senza ritonavir) ha mostrato di indurre dislipidemia in misura inferiore rispetto ai medicinali di confronto.

#### Iperbilirubinemia

Nei pazienti trattati con REYATAZ si sono verificati incrementi reversibili della bilirubina indiretta (non coniugata) correlati all'inibizione dell'UDP-glucuronosil transferasi (UGT) (vedere paragrafo 4.8). Si devono prendere in considerazione eziologie diverse per i pazienti in terapia con REYATAZ che presentano aumenti delle transaminasi epatiche in associazione a bilirubina elevata. Può essere considerata una terapia antiretrovirale alternativa a REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ potenziato con ritonavir, che assicura parametri farmacocinetici e livello di soppressione virologica ottimali.

La sospensione di ritonavir dal regime potenziato di REYATAZ 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 REYATAZ senza ritonavir non deve essere considerata in pazienti trattati con un regime di backbone contenente tenofovir disoproxil fumarato 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.

REYATAZ 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 REYATAZ 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, si può prendere in considerazione 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 REYATAZ 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 insufficienza renale. Se compaiono segni o sintomi di nefrolitiasi, si può prendere in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento.

#### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento 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 carinii*. 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); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Osteonecrosi

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

#### Rash e sindromi associate

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

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

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

#### Interazioni con altri medicinali

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

La co-somministrazione di REYATAZ e nevirapina o efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Se è richiesta la co-somministrazione di REYATAZ con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), si può considerare un incremento del dosaggio sia di REYATAZ 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 REYATAZ e medicinali induttori del CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafi 4.3.e 4.5).

Inibitori della PDE5 utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile: deve essere usata particolare cautela nel prescrivere gli inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil o vardenafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti che ricevono REYATAZ. Si prevede che la co-somministrazione di REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di salmeterolo e di REYATAZ può portare ad un aumento degli eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo. La co-somministrazione di salmeterolo e REYATAZ 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 REYATAZ con gli inibitori della pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'assunzione di REYATAZ in concomitanza con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose di REYATAZ 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 REYATAZ 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), REYATAZ 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*

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza della Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Quando REYATAZ 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 REYATAZ 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, REYATAZ è controindicato se somministrato insieme a medicinali che sono substrati del CYP3A4 ed hanno un indice terapeutico stretto: astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozone, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam somministrato per via orale e gli alcaloidi della segale cornuta, in particolare ergotamina e diidroergotamina (vedere paragrafo 4.3).

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

#### *Altre interazioni*

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

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

<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione</b>
<b>ANTI-EPATITE C</b>		

<p><b>Grazoprevir 200 mg una volta al giorno</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Le concentrazioni di grazoprevir sono risultate notevolmente aumentate quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di REYATAZ ed elbasvir/grazoprevir è controindicata a causa di un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir e per un potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><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</p>	
<p><b>ANTI-RETROVIRALI</b></p>		
<p><i>Inibitori delle proteasi:</i> La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir ed altri inibitori delle proteasi non è stata studiata, ma ci si può attendere un aumento dell'esposizione agli altri inibitori delle proteasi. Perciò, tale co-somministrazione non è raccomandata.</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studi condotti in pazienti infetti dal virus dell'HIV.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* In una analisi combinata, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n= 33) è stato comparato ad atazanavir 400 mg senza ritonavir (n= 28). Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e ritonavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg una volta al giorno è usato come amplificatore della farmacocinetica di atazanavir.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir è associato a iperbilirubinemia indiretta non coniugata dovuta all'inibizione di UGT.</p>	<p>La co-somministrazione di REYATAZ e indinavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i></p>		

<p><b>Lamivudina 150 mg BID + zidovudina 300 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di lamivudina e zidovudina.</p>	<p>Sulla base di questi risultati e poiché non si prevede che ritonavir abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli NRTI, non si ritiene che la co-somministrazione di questi medicinali e REYATAZ alteri significativamente l'esposizione dei medicinali co-somministrati.</p>
<p><b>Abacavir</b></p>	<p>Non si ritiene che la co-somministrazione di abacavir e REYATAZ alteri significativamente l'esposizione di abacavir.</p>	
<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 sono state grandemente diminuite quando è stato co-somministrato con didanosina (compresse tamponate) e stavudina. Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir con aumento del pH dovuto alla presenza dell'anti acido nelle compresse tamponate di didanosina.</p> <p>Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di didanosina e stavudina.</p>	<p>Didanosina deve essere presa a digiuno 2 ore dopo REYATAZ preso con il cibo. Non si ritiene che la co-somministrazione di stavudina e REYATAZ 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>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 REYATAZ/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti già sottoposti a trattamento è stata dimostrata nello studio clinico 045 e nel trattamento di pazienti naive nello studio clinico 138 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e tenofovir disoproxil fumarato non è noto.</p>	<p>In caso di co-somministrazione con tenofovir disoproxil fumarato, si raccomanda che REYATAZ 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 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>
<p><i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i></p>		
<p><b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>La co-somministrazione di efavirenz e REYATAZ non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)</p>
<p><b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Comparati a REYATAZ 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.</p>	

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

<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 dell'interazione claritromicina/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Non è possibile fare raccomandazioni riguardo alla riduzione del dosaggio; perciò, deve essere prestata attenzione se REYATAZ è co-somministrato con claritromicina.</p>
<b>ANTIFUNGINI</b>		
<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 REYATAZ/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 potente 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 REYATAZ/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 REYATAZ con ritonavir non è raccomandata a meno che una valutazione del beneficio/rischio per il paziente non giustifichi l'uso del voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Nel momento in cui è richiesto un trattamento con voriconazolo, deve essere effettuata una tipizzazione del genotipo CYP2C19 del paziente, se fattibile.</p> <p>Pertanto se la combinazione non può essere evitata, valgono le seguenti raccomandazioni in base allo status del CYP2C19:</p>
<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>- in pazienti con almeno un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico per la perdita di efficacia sia di voriconazolo (segni clinici) sia di atazanavir (risposta virologica).</p> <p>- in pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio degli eventi avversi associati a voriconazolo.</p> <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 REYATAZ/ritonavir è stato somministrato con fluconazolo.</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per fluconazolo e REYATAZ.</p>

<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
<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>Quanto somministrata con REYATAZ, 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 REYATAZ.</p>
<p><b>Rifampicina</b></p>	<p>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 REYATAZ o degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate reazioni epatiche con elevata frequenza.</p>	<p>L'associazione di rifampicina e REYATAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>ANTIPSICOTICI</b>		
<p><b>Quetiapina</b></p>	<p>Poichè REYATAZ inibisce il CYP3A4, ci si attende un aumento delle concentrazioni di quetiapina.</p>	<p>La co-somministrazione di quetiapina e REYATAZ è controindicata in quanto REYATAZ può aumentare la tossicità legata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).</p>



<b>ANTIACIDI</b>		
<i>Antagonisti dei Recettori-H<sub>2</sub></i>		
<b>Senza Tenofovir disoproxil fumarato</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 fumarato, REYATAZ 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) si può considerare un incremento del dosaggio di REYATAZ/ritonavir da 300/100 mg a 400/100 mg.</b>
<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</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, se sono co-somministrati REYATAZ/ritonavir con tenofovir disoproxil fumarato ed un antagonista del recettore H<sub>2</sub>, si raccomanda un incremento del dosaggio di REYATAZ a 400 mg con 100 mg di ritonavir. Non bisogna superare una dose equivalente a famotidina 40 mg BID.</b>
<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 fumarato</i> , ci si aspetta che le concentrazioni di atazanavir siano ulteriormente diminuite 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ/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 REYATAZ.	REYATAZ 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>	Potenziabile aumento delle concentrazioni della alfuzosina che può portare ad ipotensione. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di REYATAZ e/o ritonavir.	La co-somministrazione di alfuzosina e REYATAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
<b>Warfarin</b>	La co-somministrazione con REYATAZ può aumentare o ridurre le concentrazioni di warfarin.	Si raccomanda di controllare attentamente l'International Normalised Ratio (INR) durante il trattamento con REYATAZ, soprattutto all'inizio della terapia.
<b>ANTIEPILETTICI</b>		
<b>Carbamazepina</b>	REYATAZ può aumentare i livelli plasmatici di carbamazepina a causa dell'inibizione del CYP3A4. A causa dell'effetto induttore di carbamazepina, non si può escludere una riduzione dell'esposizione a REYATAZ.	Carbamazepina deve essere usata con cautela in combinazione con REYATAZ. Se necessario, monitorare le concentrazioni sieriche di carbamazepina e aggiustare la dose di conseguenza. Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
<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 si può escludere una riduzione dell'esposizione a REYATAZ.	Fenobarbital e fenitoina devono essere usati con cautela in combinazione con REYATAZ/ritonavir.  Quando REYATAZ/ritonavir è co-somministrato con fenitoina o fenobarbital, può essere richiesto un aggiustamento della dose di fenitoina o fenobarbital.  Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
<b>Lamotrigina</b>	La co-somministrazione di lamotrigina e REYATAZ/ritonavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina a causa dell'induzione del UGT1A4.	Lamotrigina deve essere usata con cautela in combinazione con REYATAZ/ritonavir.  Se necessario, monitorare le concentrazioni di lamotrigina ed aggiustare la dose di conseguenza.
<b>ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
<i>Antineoplastici</i>		

<b>Irinotecan</b>	Atazanavir inibisce l'UGT e può interferire con il metabolismo di irinotecan, determinando un aumento della tossicità da irinotecan.	Se REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ. 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 REYATAZ.	Si deve usare cautela e si raccomanda il controllo delle concentrazioni terapeutiche, ove disponibile. E' controindicato l'uso concomitante di chinidina (vedere paragrafo 4.3).
<i>Calcio antagonisti</i>		
<b>Bepridil</b>	REYATAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati dell'isoenzima CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.	La co-somministrazione con bepridil è controindicata (vedere paragrafo 4.3)
<b>Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</b>	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil -diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil -diltiazem C <sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)  Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di atazanavir. Si è osservato un aumento del massimo intervallo PR in confronto ad atazanavir somministrato da solo. La co-somministrazione di diltiazem e REYATAZ/ritonavir non è stata studiata. Il meccanismo dell'interazione diltiazem/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.	Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale, con successiva titolazione al bisogno e controllo ECG.

<b>Verapamil</b>	Le concentrazioni sieriche di verapamil possono essere aumentate da REYATAZ a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Si deve usare cautela nella co-somministrazione di verapamil con REYATAZ.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
<b>Fluticasone propionato intranasale 50 µg 4 volte al giorno per 7 giorni</b> (ritonavir 100 mg capsule BID)	I livelli plasmatici del fluticasone propionato sono aumentati significativamente, mentre i livelli di cortisolo endogeno sono diminuiti di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82-89%). E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemici da corticosteroide, 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.	La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir e tali glucocorticoidi non è raccomandata, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare 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.
<b>DISFUNZIONE ERETTILE</b>		
<i>Inibitori della PDE5</i>		
<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil e vardenafil sono metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con REYATAZ 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.	I pazienti devono essere informati su questi possibili effetti indesiderati quando usano gli inibitori della PDE5 con REYATAZ per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.4). Vedere anche IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE in questa tabella per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione di REYATAZ con sildenafil.
<b>FITOTERAPICI</b>		
<b>Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)</b>	Con l'uso concomitante dell'Erba di san Giovanni con REYATAZ 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 REYATAZ con prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni è controindicata.

<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
<p><b>Etinilestradiolo 25 µg + norgestimato</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<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>	<p>Se un contraccettivo orale è somministrato con REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir con altri contraccettivi ormonali o contraccettivi orali contenenti progestinici al di fuori di norgestimato non è stata studiata e, pertanto, deve essere evitata. Si raccomanda un metodo alternativo affidabile per la contraccezione.</p>
<p><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>	
<p><b>AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI</b></p>		
<p><i>Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi</i></p>		

<b>Simvastatina Lovastatina</b>	Simvastatina e lovastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il loro metabolismo e la co-somministrazione con REYATAZ può causare un aumento delle concentrazioni.	La co-somministrazione di simvastatina o lovastatina con REYATAZ è controindicata a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).
<b>Atorvastatina</b>	Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può aumentare anche con atorvastatina, che è ugualmente metabolizzata dal CYP3A4.	La co-somministrazione di atorvastatina e REYATAZ 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).
<b>Pravastatina Fluvastatina</b>	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.	Usare cautela.
<b>BETA-AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
<b>Salmeterolo</b>	La co-somministrazione con REYATAZ può portare ad un aumento delle concentrazioni di salmeterolo ed ad un aumento degli eventi avversi associati al salmeterolo.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o ritonavir.	La co-somministrazione di salmeterolo con REYATAZ non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)
<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 REYATAZ 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 REYATAZ.	Se il metadone è co-somministrato con REYATAZ, 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ può causare un elevato aumento della concentrazione di queste benzodiazepine. Non sono stati condotti studi sulle interazioni per la co-somministrazione di REYATAZ 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 REYATAZ con triazolam o midazolam per via orale è controindicata (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna fare attenzione alla co-somministrazione di REYATAZ con midazolam per via parenterale. Se REYATAZ 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, boceprevir, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, inibitori della pompa protonica e buprenorfina non è raccomandata.
- la co-somministrazione con famotidina non è raccomandata ma, se necessario, atazanavir senza ritonavir deve essere somministrato 2 ore dopo famotidina o 12 ore



prima. La dose singola di famotidina non deve superare 20 mg, e la dose giornaliera totale di famotidina non deve superare 40 mg.

- è necessario considerare che:
- la co-somministrazione di voriconazolo e REYATAZ senza ritonavir può influenzare le concentrazioni di atazanavir
- la co-somministrazione di fluticasone e REYATAZ senza ritonavir può aumentare le concentrazioni di fluticasone rispetto a fluticasone somministrato da solo
- se un contraccettivo orale è somministrato con REYATAZ 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 REYATAZ con ritonavir durante la gravidanza può essere considerato solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

Nello studio clinico AI424-182 REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg ed in 13 delle 21 (62%) donne trattate con REYATAZ/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 REYATAZ) 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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg ed in quattro dei 20 neonati (20%) nati da madri trattate con REYATAZ/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 REYATAZ 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, si deve considerare un ulteriore controllo.

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di REYATAZ è stato valutato in terapia di associazione con altri medicinali antiretrovirali in studi clinici controllati, su 1.806 pazienti adulti trattati con REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 400 mg, una volta al giorno, e i pazienti che assumevano REYATAZ 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 REYATAZ più ritonavir.

Tra i pazienti che hanno ricevuto REYATAZ 400 mg, una volta al giorno, o REYATAZ 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 REYATAZ ed uno o più NRTI, sono state nausea (20%), diarrea (10%) ed ittero (13%). Tra i pazienti che hanno ricevuto REYATAZ 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 REYATAZ è basata sui dati di sicurezza da studi clinici ed esperienza post-marketing. La frequenza è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	non comune: ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	non comune: perdita di peso, aumento di peso, anoressia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	non comune: depressione, disorientamento, ansia, insonnia, disturbi del sonno, sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	comune: cefalea; non comune: neuropatia periferica, sincope, amnesia, capogiri, sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio:</i>	comune: ittero oculare
<i>Patologie cardiache:</i>	non comune: torsioni di punta <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 mediastiniche:</i>	non comune: dispnea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	comune: vomito, diarrea, dolore addominale, nausea, dispepsia non comune: pancreatite, gastrite, distensione addominale, stomatite aftosa, flatulenza, secchezza della bocca
<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: rash non comune: eritema multiforme <sup>a,b</sup> , eruzioni cutanee tossiche <sup>a,b</sup> , rash da farmaco 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> , rash vescicolo-bollosa, eczema, vasodilatazione
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	non comune: atrofia muscolare, artralgia, mialgia raro: miopatia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	non comune: nefrolitiasi, <sup>a</sup> 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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	comune: affaticabilità non comune: dolore toracico, malessere, ipertensione, astenia raro: disturbi 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 REYATAZ in studi clinici randomizzati controllati o altri studi clinici disponibili (n = 2321).

<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 grave 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); 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).

#### Rash e sindromi associate

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

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

#### *Alterazioni di laboratorio*

L'alterazione di laboratorio più frequentemente riportata in pazienti sottoposti a schemi terapeutici contenenti REYATAZ 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 REYATAZ 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 naive trattati con REYATAZ 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 REYATAZ ed uno o più NRTI hanno compreso: elevata creatinichinasi (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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 si è 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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, si possono osservare 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 REYATAZ 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 REYATAZ. 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: J05A E08

#### Meccanismo d'azione

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

*Attività antivirale in vitro:* 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 REYATAZ/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)**

<b>Frequenza</b>	<b>Sostituzione PI de novo (n= 35)<sup>a,b</sup></b>
> 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 REYATAZ/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 REYATAZ/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<sup>o</sup> 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	REYATAZ/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)
≥ 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)
≥ 200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (n= 222)	76 (n= 222)	80 (n= 228)	69 (n= 228)
<b>HIV RNA variazione media dal 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 < 100,000 copie/ml	179 (n= 183)	243 (n= 163)	194 (n= 183)	267 (n= 152)
≥ 100,000 copie/ml	227 (n=187)	291 (n= 173)	245 (n= 180)	310 (n= 165)

<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> REYATAZ/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 REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg una volta al giorno e due NRTIs, REYATAZ 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 REYATAZ + 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 REYATAZ depotenziato e due NRTIs rispetto a 75% con REYATAZ + ritonavir e due NRTIs.

Undici soggetti (13%) nel gruppo REYATAZ depotenziato e 6 soggetti (7%) nel gruppo REYATAZ + ritonavir hanno presentato rebound virologico. Quattro soggetti nel gruppo REYATAZ depotenziato e 2 soggetti nel gruppo REYATAZ + 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 REYATAZ depotenziato ed in 1 soggetto nel gruppo REYATAZ + ritonavir.

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

*In pazienti adulti sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale*

Lo *studio 045* è uno studio multicentrico, randomizzato che confronta REYATAZ/ritonavir (300/100 mg una volta al giorno) e REYATAZ/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 REYATAZ+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 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 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: 2,6-5,9 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 la giorno).

<sup>c</sup> LPV/RTV con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta la 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + ritonavir sono state dell'84% (72%) e in quello lopinavir+ ritonavir dell'82% (72%). E' importante notare che al momento delle analisi alla settimana 96, il 48% dei pazienti globali era rimasto nello studio.

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

#### Popolazione pediatrica

La valutazione della farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di REYATAZ 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 REYATAZ (capsule o polvere orale) una volta al giorno, con o senza ritonavir, in associazione con due NRTI.

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

I dati di efficacia osservati nei 41 pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni che hanno ricevuto REYATAZ 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 1157 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)**

<b>Parametri</b>	<b>Non sottoposti a precedente trattamento REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 16</b>	<b>Sottoposti a precedente trattamento REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 25</b>
<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 e L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; mutazioni minori per PI e L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<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 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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  $C_{max}$  di circa 2.0 ore. La media geometrica (CV%) per atazanavir  $C_{min}$  e AUC è stata 120 (109) ng/ml e 14874 (91) ng•h/ml, rispettivamente.

Effetto del cibo: la co-somministrazione di REYATAZ e ritonavir con cibo ottimizza la biodisponibilità di atazanavir. La co-somministrazione di una singola dose di REYATAZ 300 mg e una dose di 100 mg di ritonavir con un pasto leggero ha determinato un incremento del 33% dell'AUC e un incremento del 40% sia della  $C_{max}$  che della concentrazione di atazanavir nelle 24 ore rispetto 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  $C_{max}$  era compresa entro l'11% dei valori a digiuno. La concentrazione nelle 24 ore in seguito ad un pasto ad alto contenuto di grassi era aumentata approssimativamente del 33% a causa di un ritardato assorbimento; la  $T_{max}$  mediana era aumentata da 2 a 5 ore. La somministrazione di REYATAZ 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, REYATAZ 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 percorsi metabolici 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

*Insufficienza 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 REYATAZ con ritonavir in pazienti con insufficienza renale. REYATAZ (senza ritonavir) è stato studiato in pazienti adulti con disfunzione renale grave (n= 20), inclusi quelli in emodialisi, in trattamento con dosi multiple di 400 mg una volta al giorno. Sebbene questo studio presentasse alcuni limiti (non sono state studiate le concentrazioni del farmaco libero), i risultati hanno suggerito che i parametri farmacocinetici di atazanavir nei pazienti in emodialisi in confronto 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.).

*Insufficienza epatica:* l'atazanavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. REYATAZ (senza ritonavir) è stato studiato in soggetti adulti con insufficienza 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 dell'insufficienza 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 grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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

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

*Gravidanza:*

I dati di farmacocinetica di donne in gravidanza infette da HIV trattate con REYATAZ 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 al 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 più elevati rapporti 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.

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

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

Atazanavir ha aumentato l'opacità della cornea bovina in uno studio *in vitro* sull'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**

#### REYATAZ 100 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: crospovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato

Involucro della capsula: gelatina, carminio d'Indaco (E132) e titanio diossido (E171)

Inchiostro blu contenente: gomma lacca, propilen-glicole, ammonio idrossido e carminio d'Indaco (E132)

Inchiostro bianco contenente: gomma lacca, titanio diossido (E171), ammonio idrossido, propilen-glicole e simeticone

#### REYATAZ 150 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: crospovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato

Involucro della capsula: gelatina, carminio d'Indaco (E132) e titanio diossido (E171)

Inchiostro blu contenente: gomma lacca, propilen-glicole, ammonio idrossido e carminio d'Indaco (E132)

Inchiostro bianco contenente: gomma lacca, titanio diossido (E171), ammonio idrossido, propilenglicole e simeticone

#### REYATAZ 200 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: crosprovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato

Involucro della capsula: gelatina, carminio d'Indaco (E132) e titanio diossido (E171)

Inchiostro bianco contenente: gomma lacca, titanio diossido (E171), ammonio idrossido, propilenglicole e simeticone

#### REYATAZ 300 mg capsule rigide

Contenuto della capsula: crosprovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato

Involucro della capsula: gelatina, ferro ossido rosso, ferro ossido nero, ferro ossido giallo, carminio d'Indaco (E132) e titanio diossido (E171)

Inchiostro bianco contenente: gomma lacca, titanio diossido (E171), ammonio idrossido, propilenglicole e simeticone

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

#### REYATAZ 100 mg capsule rigide

Ogni confezione contiene un flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) chiuso con tappo in polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene 60 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 60 x 1 capsule; 10 blister in Alu/Alu divisibili per dose unitaria da 6 x 1 capsule ciascuno.

#### REYATAZ 150 mg capsule rigide

Ogni confezione contiene un flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) chiuso con tappo in polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene 60 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 60 x 1 capsule; 10 blister in Alu/Alu divisibili per dose unitaria da 6 x 1 capsule ciascuno.

#### REYATAZ 200 mg capsule rigide

Ogni confezione contiene un flacone o tre flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) chiuso con tappo in polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene 60 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 60 x 1 capsule; 10 blister in Alu/Alu divisibili per dose unitaria da 6 x 1 capsule ciascuno.

#### REYATAZ 300 mg capsule rigide

Ogni confezione contiene un flacone o tre flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) chiuso con tappo in polipropilene a prova di bambino. Ogni flacone contiene 30 capsule rigide.

Ogni confezione contiene 30 x 1 capsule; 5 blister in Alu/Alu divisibili per dose unitaria da 6 x 1 capsule ciascuno.

E' 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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/03/267/001-006; 008-011

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

Data della prima autorizzazione: 02 Marzo 2004  
Data dell'ultimo rinnovo: 02 Marzo 2009

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

{MM/AAAA}

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

REYATAZ 50 mg polvere orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna bustina da 1,5 g di polvere orale contiene 50 mg di atazanavir (come solfato)

Eccipienti con effetti noti: 63 mg di aspartame; 1305,15 mg di saccarosio per bustina (1,5 g di polvere orale).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere orale

Polvere da bianco a giallo pallido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

REYATAZ polvere orale, somministrato in associazione con ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche con infezione da HIV-1 che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg (vedere paragrafo 4.2) in associazione con altri antiretrovirali.

Sulla base dei dati virologici e clinici a disposizione da pazienti adulti, non ci si aspetta alcun beneficio in pazienti con ceppi resistenti a diversi inibitori delle proteasi ( $\geq 4$  mutazioni da PI). La scelta di REYATAZ in pazienti adulti e pediatriche sottoposti a precedente trattamento si deve basare 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 instaurata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

#### Posologia

*Pazienti pediatriche (età almeno 3 mesi e peso almeno 5 kg)*

I dosaggi di atazanavir polvere orale e di ritonavir per i pazienti pediatriche sono basati sul peso corporeo come mostrato nella Tabella 1. REYATAZ polvere orale deve essere assunto con ritonavir e con il cibo.

**Tabella 1: Dosaggio di REYATAZ polvere orale con ritonavir per pazienti pediatriche<sup>a</sup> (età almeno 3 mesi e peso almeno 5 kg)**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dosaggio di REYATAZ una volta al giorno</b>	<b>Dosaggio di ritonavir una volta al giorno</b>
da 5 a meno di 15	200 mg (4 sachets <sup>b</sup> )	80 mg <sup>c</sup>
da 15 a meno di 35	250 mg (5 sachets <sup>b</sup> )	80 mg <sup>c</sup>
almeno 35	300 mg (6 sachets <sup>b</sup> )	100 mg <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Le stesse raccomandazioni negli adulti relative alla tempistica e al dosaggio massimo di inibitori della pompa protonica e antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> somministrati in concomitanza si applicano anche ai pazienti pediatriche (vedere paragrafo 4.5).

<sup>b</sup> Ciascuna bustina contiene 50 mg di atazanavir.

<sup>c</sup> Ritonavir soluzione orale.

<sup>d</sup> Ritonavir soluzione orale o capsule/compresse.



Per i pazienti pediatrici che abbiano almeno 6 anni di età e peso almeno 15 kg che siano in grado di deglutire le capsule è disponibile REYATAZ capsule (vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di REYATAZ capsules). Si suggerisce di passare da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

### Popolazioni speciali

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Gravidanza e Post-parto*

Durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza:

REYATAZ 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 una ulteriore riduzione della esposizione ad atazanavir è atteso quando atazanavir è somministrato con medicinali noti per ridurre l'esposizione (ad esempio tenofovir o antagonisti dei recettori H<sub>2</sub>).

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

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 post-parto devono essere strettamente monitorate per le reazioni avverse.

- Durante questo periodo, le pazienti 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)*

REYATAZ non è stato studiato in bambini di età inferiore a 3 mesi e non è raccomandato a causa del potenziale rischio di kernicterus.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

REYATAZ polvere orale deve essere assunto/somministrato con cibo (es. purea di mela o yogurt) o bevande (es. latte, latte artificiale per bambini o acqua) per lattanti che siano in grado di bere da una tazza. Per lattanti piccoli (età inferiore a 6 mesi) che non siano in grado di mangiare cibo solido o bere da una tazza, REYATAZ polvere orale deve essere mescolato con latte artificiale per bambini e

somministrato usando una siringa per uso orale, che può essere fornita da un farmacista. La somministrazione di REYATAZ e latte artificiale per bambini usando un biberon non è raccomandata poiché è possibile che non tutta la dose sia somministrata.

Per i dettagli sulla preparazione e somministrazione di REYATAZ polvere orale e le Istruzioni per l'uso, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Associazione con rifampicina e ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione 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, alfuzosina, astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam per somministrazione orale (per le precauzioni sulla somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5) e alcaloidi della segale cornuta, in particolare ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina) (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

La co-somministrazione di REYATAZ 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

##### *Insufficienza epatica*

Atazanavir è metabolizzato principalmente dal fegato e sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con disfunzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). La sicurezza e l'efficacia di REYATAZ non sono state stabilite in pazienti affetti da significativi disturbi epatici. Pazienti con epatite cronica B o C ed in trattamento con antiretrovirali di associazione sono a maggior rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di trattamento

antivirale 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.

#### *Insufficienza renale*

Non è necessario alcun aggiustamento posologico in pazienti con disfunzione renale. Comunque, REYATAZ con ritonavir non è raccomandato in pazienti in emodialisi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Negli studi clinici con REYATAZ, sono stati osservati prolungamenti asintomatici dose-correlati dell'intervallo PR. Occorre usare cautela con i medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo PR. In pazienti con problemi della conduzione preesistenti (blocco atrioventricolare di secondo grado o di grado più elevato o blocco di branca complesso), REYATAZ deve essere usato con cautela e solo se i benefici superano il rischio (vedere paragrafo 5.1). Occorre usare una particolare cautela nel prescrivere REYATAZ 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 emofiliaci*

Ci sono state segnalazioni di aumenti del sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed ematomi in pazienti emofiliaci 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 emofiliaci devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

#### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti 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, REYATAZ (con o senza ritonavir) ha mostrato di indurre dislipidemia in misura inferiore rispetto ai medicinali di confronto.

#### Iperbilirubinemia

Nei pazienti trattati con REYATAZ si sono verificati incrementi reversibili della bilirubina indiretta (non coniugata) correlati all'inibizione dell'UDP-glucuronosil transferasi (UGT) (vedere paragrafo 4.8). Si devono prendere in considerazione eziologie diverse per i pazienti in terapia con REYATAZ che presentano aumenti delle transaminasi epatiche in associazione a bilirubina elevata. Può essere considerata una terapia antiretrovirale alternativa a REYATAZ 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 REYATAZ ed indinavir non è stata studiata e la co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Colelitiasi

In pazienti trattati con REYATAZ 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, si può prendere in considerazione 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 eGRF 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 REYATAZ 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 insufficienza renale. Se compaiono segni o sintomi di nefrolitiasi, si può prendere in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento.

### Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento 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 carinii*. 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); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Osteonecrosi

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

### Rash e sindromi associate

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

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

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

### Interazioni con altri medicinali

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

La co-somministrazione di REYATAZ e nevirapina o efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Se è richiesta la co-somministrazione di REYATAZ con un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI), si può considerare un incremento del dosaggio sia di REYATAZ 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 REYATAZ con ritonavir e medicinali induttori del CYP3A4 non è raccomandata (vedere paragrafi 4.3.e 4.5).

Inibitori della PDE5 utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile: deve essere usata particolare cautela nel prescrivere gli inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil o vardenafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti che ricevono REYATAZ con ritonavir a basso dosaggio. Si prevede che la co-somministrazione di REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di salmeterolo con REYATAZ/ritonavir può portare ad un aumento degli eventi avversi cardiovascolari associati a salmeterolo. La co-somministrazione di salmeterolo e REYATAZ 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 REYATAZ con gli inibitori della pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'assunzione di REYATAZ in concomitanza con un inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose di REYATAZ 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 REYATAZ 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), REYATAZ 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

#### *Fenilchetonuria*

REYATAZ polvere orale contiene aspartame come agente edulcorante. L'aspartame è una fonte di fenilalanina e, pertanto, può essere dannoso per persone con fenilchetonuria.

#### *Popolazione diabetica*

REYATAZ polvere orale contiene 1305,15 mg di saccarosio per bustina. Per il dosaggio pediatrico raccomandato, REYATAZ polvere orale contiene 3915,45 mg di saccarosio per 150 mg di atazanavir, 5220,60 mg di saccarosio per 200 mg di atazanavir, 6525,75 mg di saccarosio per 250 mg di atazanavir, e 7830,90 mg di saccarosio per 300 mg di atazanavir. Questo deve essere tenuto in considerazione in pazienti con diabete mellito. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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

Quando REYATAZ e ritonavir sono somministrati in associazione, il profilo metabolico di interazione farmacologica per ritonavir può essere predominante in quanto ritonavir è un inibitore del CYP3A4 più potente di atazanavir. Prima di iniziare la terapia con REYATAZ 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, REYATAZ con ritonavir è controindicato se somministrato insieme a medicinali che sono substrati del CYP3A4 ed hanno un indice terapeutico stretto: astemizolo, terfenadina, cisapride, pimozide, chinidina, bepridil, triazolam, midazolam somministrato per via orale e gli alcaloidi della segale cornuta, in particolare ergotamina e diidroergotamina (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di REYATAZ con medicinali contenenti grazoprevir, inclusa la combinazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C) è controindicata a causa dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir ed elbasvir e per il potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT associato all'aumento delle concentrazioni di grazoprevir (vedere paragrafo 4.3).

#### *Altre interazioni*

Le interazioni tra atazanavir/ritonavir e inibitori delle proteasi, antiretrovirali diversi dagli inibitori delle proteasi, ed altri medicinali sono elencate nelle tabelle che seguono (l'incremento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, nessuna variazione con “↔”). Se disponibili, gli intervalli di confidenza 90% (CI) sono riportati in parentesi. Gli studi riportati nella Tabella 2 sono stati condotti su soggetti sani, se non altrimenti segnalato. Importante, molti studi sono stati condotti con atazanavir depotenziato, che non è il regime di atazanavir approvato.

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

<b>Medicinali suddivisi per area terapeutica</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni per la co-somministrazione</b>
<b>ANTI-EPATITE C</b>		

<p><b>Grazoprevir 200 mg una volta al giorno</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Le concentrazioni di grazoprevir sono risultate notevolmente aumentate quando co-somministrato con atazanavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di REYATAZ e elbasvir/grazoprevir è controindicata a causa di un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir e per un potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><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</p>	
<p><b>ANTI-RETROVIRALI</b></p>		
<p><i>Inibitori delle proteasi:</i> La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir ed altri inibitori delle proteasi non è stata studiata, ma ci si può attendere un aumento dell'esposizione agli altri inibitori delle proteasi. Perciò, tale co-somministrazione non è raccomandata.</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD)</p> <p>Studi condotti in pazienti infetti dal virus dell'HIV.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* In una analisi combinata, atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg (n= 33) è stato comparato ad atazanavir 400 mg senza ritonavir (n= 28). Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e ritonavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Ritonavir 100 mg una volta al giorno è usato come amplificatore della farmacocinetica di atazanavir.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir è associato a iperbilirubinemia indiretta non coniugata dovuta all'inibizione di UGT.</p>	<p>La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir e indinavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i></p>		

<p><b>Lamivudina 150 mg BID + zidovudina 300 mg BID</b> (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di lamivudina e zidovudina.</p>	<p>Sulla base di questi risultati e poiché non si prevede che ritonavir abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli NRTI, non si prevede che la co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con questi medicinali alteri significativamente l'esposizione dei medicinali co-somministrati.</p>
<p><b>Abacavir</b></p>	<p>Non si prevede che la co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con abacavir alteri significativamente l'esposizione di abacavir.</p>	
<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 sono state grandemente diminuite quando è stato co-somministrato con didanosina (compresse tamponate) e stavudina. Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir con aumento del pH dovuto alla presenza dell'anti acido nelle compresse tamponate di didanosina.</p> <p>Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di didanosina e stavudina.</p>	<p>Didanosina deve essere presa a digiuno 2 ore dopo REYATAZ/ritonavir preso con il cibo. Non si prevede che la co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con stavudina 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>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 REYATAZ/ritonavir in associazione con tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti già sottoposti a trattamento è stata dimostrata nello studio clinico 045 e nel trattamento di pazienti naive nello studio clinico 138 (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e tenofovir disoproxil fumarato non è noto.</p>	
<p><b>Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg QD</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</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, incluse le patologie renali.</p>
<p><i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i></p>		
<p><b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17%(↑8% ↑27%)* Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>La co-somministrazione di efavirenz con REYATAZ/ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)</p>
<p><b>Efavirenz 600 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD con ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Atazanavir (pm): tutti somministrati con il cibo Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */** Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */** * Comparati a REYATAZ 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.</p>	

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

<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 dell'interazione claritromicina/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.</p>	<p>Non è possibile fare raccomandazioni riguardo alla riduzione del dosaggio; perciò, deve essere prestata attenzione se REYATAZ/ritonavir è 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 REYATAZ/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 potente 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 REYATAZ/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 con REYATAZ/ritonavir non è raccomandata a meno che una valutazione del beneficio/rischio per il paziente non giustifichi l'uso del voriconazolo (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Nel momento in cui è richiesto un trattamento con voriconazolo, deve essere effettuata una tipizzazione del genotipo CYP2C19 del paziente, se fattibile.</p> <p>Pertanto se la combinazione non può essere evitata, valgono le seguenti raccomandazioni in base allo status del CYP2C19:</p>
<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>- in pazienti con almeno un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico per la perdita di efficacia sia di voriconazolo (segni clinici) sia di atazanavir (risposta virologica).</p> <p>- in pazienti senza un allele CYP2C19 funzionante, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico e di laboratorio degli eventi avversi associati a voriconazolo.</p> <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 REYATAZ/ritonavir è stato somministrato con fluconazolo.</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti del dosaggio per REYATAZ/ritonavir e fluconazolo.</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%) **  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%) **  ** Quando paragonata a rifabutina 150 mg QD da sola. L'AUC totale di rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina ↑119% (↑78% ↑169%).  In studi precedenti, la farmacocinetica di atazanavir non è stata alterata dalla rifabutina.</p>	<p>Quanto somministrata con REYATAZ/ritonavir, 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 delle reazioni avverse associate 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 REYATAZ/ritonavir.</p>
<p><b>Rifampicina</b></p>	<p>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 REYATAZ o degli altri inibitori della proteasi somministrati con ritonavir, sono state osservate reazioni epatiche con elevata frequenza.</p>	<p>L'associazione di rifampicina e REYATAZ con ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>ANTIPSICOTICI</b></p>		
<p><b>Quetiapina</b></p>	<p>Poiché REYATAZ inibisce il CYP3A4, ci si attende un aumento delle concentrazioni di quetiapina.</p>	<p>La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con quetiapina è controindicata in quanto può aumentare la tossicità legata a quetiapina. L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina può portare al coma (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>ANTIACIDI</b></p>		
<p><i>Antagonisti dei Recettori-H<sub>2</sub></i></p>		
<p><b>Senza Tenofovir</b></p>		
<p>In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose raccomandata di 300/100 mg QD</p>	<p><b>Per pazienti che non assumono tenofovir, REYATAZ</b></p>	

<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%)	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) si può considerare un incremento del dosaggio di REYATAZ/ritonavir da 300/100 mg a 400/100 mg.
<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 300 mg QD</b>		
In pazienti con infezione da HIV con atazanavir/ritonavir alla dose raccomandata di 300/100 mg QD		<b>Per pazienti che assumono tenofovir</b> , se sono co-somministrati REYATAZ/ritonavir con tenofovir ed un antagonista del recettore H <sub>2</sub> , si raccomanda un incremento del dosaggio di REYATAZ 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</i> , ci si aspetta che le concentrazioni di atazanavir siano ulteriormente diminuite 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 REYATAZ/ritonavir con inibitori della pompa protonica non è raccomandata. Se la associazione di REYATAZ/ritonavir con un
<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 REYATAZ/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.	inibitore della pompa protonica è ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto controllo clinico insieme ad un aumento della dose di REYATAZ 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).
<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 REYATAZ/ritonavir.	REYATAZ/ritonavir 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 portare ad ipotensione. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir/ritonavir.	La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
<b>Warfarin</b>	La co-somministrazione con REYATAZ/ritonavir ha il potenziale di ridurre o, meno spesso, aumentare l'INR (International Normalised Ratio).	Si raccomanda di controllare attentamente l'INR durante il trattamento con REYATAZ/ritonavir, soprattutto all'inizio della terapia.
<b>ANTIPILETTICI</b>		

<b>Carbamazepina</b>	REYATAZ/ritonavir può aumentare i livelli plasmatici di carbamazepina a causa dell'inibizione del CYP3A4. A causa dell'effetto induttore di carbamazepina, non si può escludere una riduzione dell'esposizione a REYATAZ/ritonavir.	Carbamazepina deve essere usata con cautela in combinazione con REYATAZ/ritonavir. Se necessario, monitorare le concentrazioni sieriche di carbamazepina e aggiustare la dose di conseguenza. Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
<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 si può escludere una riduzione dell'esposizione a REYATAZ/ritonavir.	Fenobarbital e fenitoina devono essere usati con cautela in combinazione con REYATAZ/ritonavir.  Quando REYATAZ/ritonavir è co-somministrato con fenitoina o fenobarbital, può essere richiesto un aggiustamento della dose di fenitoina o fenobarbital.  Deve essere effettuato uno stretto monitoraggio della risposta virologica del paziente.
<b>Lamotrigina</b>	La co-somministrazione di lamotrigina e REYATAZ/ritonavir può ridurre le concentrazioni plasmatiche di lamotrigina a causa dell'induzione del UGT1A4.	Lamotrigina deve essere usata con cautela in combinazione con REYATAZ/ritonavir.  Se necessario, monitorare le concentrazioni di lamotrigina ed aggiustare la dose di conseguenza.
<b>ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
<i>Antineoplastici</i>		
<b>Irinotecan</b>	Atazanavir inibisce l'UGT e può interferire con il metabolismo di irinotecan, determinando un aumento della tossicità da irinotecan.	Se REYATAZ/ritonavir è co-somministrato con irinotecan, i pazienti devono essere attentamente controllati per gli eventi avversi correlati ad irinotecan.
<i>Immunosoppressori</i>		
<b>Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus</b>	Le concentrazioni di questi immunosoppressori possono aumentare se co-somministrati con REYATAZ/ritonavir 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 antiaritmici possono essere aumentate quando vengono somministrati in associazione con REYATAZ/ritonavir. 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 REYATAZ/ritonavir.	Si deve usare cautela e si raccomanda il controllo delle concentrazioni terapeutiche, ove disponibile. E' controindicato l'uso concomitante di chinidina (vedere paragrafo 4.3).
<i>Calcio antagonisti</i>		
<b>Bepidil</b>	REYATAZ/ritonavir 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)
<b>Diltiazem 180 mg QD</b> (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)  Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil -diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil -diltiazem C <sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)  Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di atazanavir. Si è osservato un aumento del massimo intervallo PR in confronto ad atazanavir somministrato da solo. La co-somministrazione di diltiazem e REYATAZ/ritonavir non è stata studiata. Il meccanismo dell'interazione diltiazem/atazanavir è l'inibizione del CYP3A4.	Si raccomanda una riduzione del 50% della dose iniziale, con successiva titolazione al bisogno e controllo ECG.
<b>Verapamil</b>	Le concentrazioni sieriche di verapamil possono essere aumentate da REYATAZ/ritonavir a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Si deve usare cautela nella co-somministrazione di verapamil con REYATAZ/ritonavir.
<b>CORTICOSTEROIDI</b>		

<p><b>Fluticasone propionato intranasale 50 µg 4 volte al giorno per 7 giorni</b> (ritonavir 100 mg capsule BID)</p>	<p>I livelli plasmatici del fluticasone propionato sono aumentati significativamente, mentre i livelli di cortisolo endogeno sono diminuiti di circa l'86% (intervallo di confidenza al 90%: 82-89%). E' possibile riscontrare maggiori effetti quando fluticasone propionato viene inalato. Quando ritonavir è stato associato al fluticasone propionato, somministrato per via inalatoria o intranasale, sono stati segnalati effetti sistemici da corticosteroide, 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>La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir e tali glucocorticoidi non è raccomandata, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroide (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare 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><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 REYATAZ/ritonavir 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 REYATAZ/ritonavir per la disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.4). Vedere anche IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE in questa tabella per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con sildenafil.</p>
<p><b>FITOTERAPICI</b></p>		
<p><b>Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum)</b></p>	<p>Con l'uso concomitante dell'Erba di san Giovanni con REYATAZ/ritonavir 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).</p>	<p>La co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con prodotti contenenti l'Erba di San Giovanni è controindicata.</p>
<p><b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b></p>		

<p><b>Etinilestradiolo 25 µg + norgestimato</b> (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<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>	<p>Se un contraccettivo orale è somministrato con REYATAZ/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 REYATAZ/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>
--	--	---

#### AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI

##### *Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi*

<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 REYATAZ/ritonavir può causare un aumento delle concentrazioni.</p>	<p>La co-somministrazione di simvastatina o lovastatina con REYATAZ 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 REYATAZ 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>

<b>Pravastatina Fluvastatina</b>	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.	Usare cautela.
<b>BETA-AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
<b>Salmeterolo</b>	La co-somministrazione con REYATAZ/ritonavir può portare ad un aumento delle concentrazioni di salmeterolo ed ad un aumento degli eventi avversi associati al salmeterolo.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir/ritonavir.	La co-somministrazione di salmeterolo con REYATAZ/ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4)
<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 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 REYATAZ e ritonavir.	Se il metadone è co-somministrato con REYATAZ e ritonavir, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
<b>IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE</b>		
<i>Inibitori della PDE5</i>		

<b>Sildenafil</b>	<p>La co-somministrazione con REYATAZ/ritonavir può portare ad un aumento delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed ad un aumento degli eventi avversi associati all'inibitore della PDE5.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir/ritonavir.</p>	<p>Non è stata stabilita la dose sicura ed efficace per sildenafil quando utilizzato in associazione con REYATAZ/ritonavir per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare. Sildenafil, quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>SEDATIVI</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	<p>Midazolam e triazolam sono abbondantemente metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con REYATAZ/ritonavir può causare un elevato aumento della concentrazione di queste benzodiazepine. Non sono stati condotti studi sulle interazioni per la co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir 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.</p>	<p>REYATAZ/ritonavir non deve essere co-somministrato con triazolam o midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre si deve usare cautela nella co-somministrazione di REYATAZ/ritonavir con midazolam per via parenterale. Se REYATAZ 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.</p>

#### *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 REYATAZ con ritonavir durante la gravidanza può essere considerato solo se il potenziale beneficio giustifica il rischio potenziale.

Nello studio clinico AI424-182 REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg ed in 13 delle 21 (62%) donne trattate con REYATAZ/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 REYATAZ) 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 REYATAZ/ritonavir 300/100 mg ed in quattro dei 20 neonati (20%) nati da madri trattate con REYATAZ/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 REYATAZ 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, si deve considerare un ulteriore controllo.

#### Allattamento

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

#### Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di REYATAZ è stato valutato in terapia di associazione con altri medicinali antiretrovirali in studi clinici controllati, su 1.806 pazienti adulti trattati con REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 400 mg, una volta al giorno, e i pazienti che assumevano REYATAZ 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 REYATAZ più ritonavir.

Tra i pazienti che hanno ricevuto REYATAZ 400 mg, una volta al giorno, o REYATAZ 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 REYATAZ ed uno o più NRTI, sono state nausea (20%), diarrea (10%) ed ittero (13%). Tra i pazienti che hanno ricevuto REYATAZ 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'umentata 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 REYATAZ è basata sui dati di sicurezza da studi clinici ed esperienza post-marketing. La frequenza è stabilita dalla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	non comune: ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	non comune: perdita di peso, aumento di peso, anoressia, aumento dell'appetito
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	non comune: depressione, disorientamento, ansia, insonnia, disturbi del sonno, sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	comune: cefalea; non comune: neuropatia periferica, sincope, amnesia, capogiri, sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio:</i>	comune: ittero oculare
<i>Patologie cardiache:</i>	non comune: torsioni di punta <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 mediastiniche:</i>	non comune: dispnea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	comune: vomito, diarrea, dolore addominale, nausea, dispepsia non comune: pancreatite, gastrite, distensione addominale, stomatite aftosa, flatulenza, secchezza della bocca
<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: rash non comune: eritema multiforme <sup>a,b</sup> , eruzioni cutanee tossiche <sup>a,b</sup> , rash da farmaco 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> , rash vescicolo-bollosa, eczema, vasodilatazione
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	non comune: atrofia muscolare, artralgia, mialgia raro: miopatia
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	non comune: nefrolitiasi, <sup>a</sup> 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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	comune: affaticabilità non comune: dolore toracico, malessere, piressia, astenia raro: disturbi 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 REYATAZ in studi clinici randomizzati controllati o altri studi clinici disponibili (n = 2321).

<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 grave 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); 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).

#### Rash e sindromi associate

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

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

#### *Alterazioni di laboratorio*

L'alterazione di laboratorio più frequentemente riportata in pazienti sottoposti a schemi terapeutici contenenti REYATAZ 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 REYATAZ 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 naive trattati con REYATAZ 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 REYATAZ ed uno o più NRTI hanno compreso: elevata creatinasi (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 REYATAZ 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



REYATAZ di 115 settimane. In tale studio il profilo di sicurezza nel complesso era paragonabile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatrici 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 pediatrici che ricevevano REYATAZ 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 pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 11 anni hanno avuto una durata media di trattamento con REYATAZ 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 pediatrici e negli adulti. Le alterazioni di laboratorio riportate più frequentemente nei pazienti pediatrici che ricevevano REYATAZ 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 pediatrici 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 si è 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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, si possono osservare 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 REYATAZ 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 REYATAZ. 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: J05A E08

### Meccanismo d'azione

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

*Attività antivirale in vitro:* 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 M1841/V è emersa rispettivamente in 5/26 pazienti con fallimento virologico trattati con REYATAZ/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 883 pazienti non sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale, che confronta REYATAZ/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/emtricitabina in dose fissa (300 mg/200 mg compresse, una volta al giorno). I pazienti trattati con REYATAZ/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).

La media della conta delle cellule CD4 al basale era 214 cellule/mm<sup>3</sup> (range: da 2 a 810 cellule/mm<sup>3</sup>) e la media della concentrazione plasmatica di HIV-1 RNA al basale era 4,94 log<sub>10</sub> copie/ml (range: da 2,6 a 5,88 log<sub>10</sub> copie/ml). Il braccio REYATAZ/ritonavir ha mostrato efficacia antivirale simile (non-inferiore) al braccio lopinavir/ritonavir, valutata dalla proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 48: 78% dei pazienti nel braccio REYATAZ/ritonavir rispetto al 76% nel braccio lopinavir/ritonavir (differenza stimata di ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI, -3,8%, 7,1%] in accordo alla definizione di risposta Risposta Virologica Confermata (CVR) Non-Completer = Fallimento (NC = F).

In una analisi per protocollo che ha escluso i non-completers (cioè i pazienti che hanno interrotto prima della valutazione di HIV RNA alla settimana 48) ed i pazienti con deviazioni maggiori dal protocollo, la proporzione di pazienti con HIV RNA < 50 copie/ml alla settimana 48 è stata 86% (338/392) per il braccio REYATAZ/ritonavir ed 89% (332/372) per lopinavir/ritonavir (differenza stimata di ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI, -7,6%, 1,5%].

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

Parametri	REYATAZ/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)
≥ 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)
≥ 200 cell/mm <sup>3</sup>	80 (n= 222)	76 (n= 222)	80 (n= 228)	69 (n= 228)
<b>HIV RNA variazione media dal 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 < 100,000 copie/ml	179 (n= 183)	243 (n= 163)	194 (n= 183)	267 (n= 152)
≥ 100,000 copie/ml	227 (n=187)	291 (n= 173)	245 (n= 180)	310 (n= 165)

<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> REYATAZ/RTV con tenofovir/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta al giorno).

<sup>c</sup> Lopinavir/RTV con tenofovir/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 non-completers e pazienti con deviazioni maggiori dal protocollo.

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

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

Lo *studio 045* è uno studio multicentrico, randomizzato che confronta REYATAZ/ritonavir (300/100 mg una volta al giorno) e REYATAZ/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 (vedere paragrafi 4.5 e 4.8) ed un NRTI, in pazienti in fallimento virologico in due o più precedenti schemi terapeutici contenenti almeno un inibitore delle proteasi, un NRTI e un NNRTI. Per i pazienti randomizzati, il tempo medio della precedente esposizione antiretrovirale è stata di 138 settimane per gli inibitori delle proteasi, 281 settimane per gli NRTI e 85 settimane per gli NNRTI. Al basale, il 34% dei pazienti assumeva un inibitore delle proteasi ed il 60% un NNRTI. Quindici dei 120 pazienti (13%) nel braccio di trattamento con REYATAZ+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 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 96	Settimana 48	Settimana 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>						
All patients	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: 2,6-5,9 log<sub>10</sub> copie/ml).

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

<sup>c</sup> LPV/RTV con tenofovir/emtricitabina (dose fissa 300 mg/200 mg compresse una volta la 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, and L90 (0-2, 3, 4 o più) al basale.

NA = not applicable.

Durante 48 settimane di trattamento, le principali variazioni HIV RNA rispetto al basale per REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + 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 REYATAZ + ritonavir sono state dell'84% (72%) e in quello lopinavir+ ritonavir dell'82% (72%). E' importante notare che al momento delle analisi alla settimana 96, il 48% dei pazienti globali era rimasto nello studio.

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

### Popolazione pediatrica

#### Studi pediatrici con REYATAZ capsule

La valutazione della farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità ed efficacia di REYATAZ si basa sui dati dello studio clinico multicentrico AI424-020, in aperto, 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 REYATAZ (capsule o polvere orale) una volta al giorno, con o senza ritonavir, in associazione con due NRTI.

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

I dati di efficacia osservati nei 41 pazienti pediatrici, di età compresa tra 6 anni e meno di 18 anni che hanno ricevuto REYATAZ 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 1157 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 REYATAZ Capsule/ritonavir (300 mg/100 mg una volta al giorno) n= 16	Sottoposti a precedente trattamento REYATAZ 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>d</sup> )	229 (n= 14 <sup>d</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 e L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; mutazioni minori per PI e L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

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

NA = non applicabile.

#### *Studi pediatrici con REYATAZ polvere orale*

La valutazione della farmacocinetica, sicurezza, tollerabilità, e risposta virologica di REYATAZ polvere orale è basata sui dati da due studi clinici multicentrici in aperto.

- AI424-397 (PRINCE I): In pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 6 anni
- AI424-451 (PRINCE II): In pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 11 anni

In questi studi, 155 pazienti (59 naive al trattamento antiretrovirale e 96 sottoposti a precedente trattamento antiretrovirale) hanno ricevuto REYATAZ polvere orale e ritonavir una volta al giorno, in combinazione con due NRTIs.

Per l'inclusione in entrambi gli studi, i pazienti naive al trattamento hanno dovuto effettuare il test di sensibilità genotipica a REYATAZ ed ai due NRTIs, ed i pazienti sottoposti a precedente trattamento hanno dovuto documentare la sensibilità genotipica e fenotipica allo screening a REYATAZ ed almeno 2 NRTIs. I pazienti esposti ad antiretrovirali solamente *in utero* o nel corso del parto sono stati considerati naive al trattamento. I pazienti che avevano ricevuto REYATAZ o REYATAZ/ritonavir in qualsiasi momento prima dell'arruolamento nello studio o che avevano una storia di fallimento al

trattamento con due o più inibitori delle proteasi, resistenza agli inibitori delle proteasi o evidenza di anomalie cardiache pre-esistenti, sono stati esclusi dagli studi. La resistenza agli inibitori delle proteasi è stata definita come resistenza genotipica ad atazanavir o ai componenti del backbone NRTI locale in base ai criteri di 1) qualsiasi mutazione maggiore: I50L, I84V, N88S e 2)  $\geq 2$  delle seguenti mutazioni minori o di resistenza crociata: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

Alla settimana 48 ci sono stati 134 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi ed 11 anni che hanno ricevuto REYATAZ polvere orale con ritonavir che sono stati valutati per l'efficacia. Questi dati sono presentati nella Tabella 8. Per i pazienti pediatrici naive al trattamento, la media della conta delle cellule CD4 al basale era 930 cellule/mm<sup>3</sup> (range: da 46 a 2291 cellule/mm<sup>3</sup>) e la media della concentrazione plasmatica di HIV-1 RNA al basale era 4,81 log<sub>10</sub> copie/ml (range: da 3,4 a 5,9 log<sub>10</sub> copie/ml). Per i pazienti pediatrici sottoposti a precedente trattamento, la media della conta delle cellule CD4 al basale era 1441 cellule/mm<sup>3</sup> (range: da 84 a 5703 cellule/mm<sup>3</sup>) e la media della concentrazione plasmatica di HIV-1 RNA al basale era 4,67 log<sub>10</sub> copie/ml (range: da 2,0 a 5,9 log<sub>10</sub> copie/ml).

**Tabella 8: Risultati di efficacia per la polvere orale (pazienti pediatrici di età almeno 3 mesi e che pesano almeno 5 kg) alla settimana 48 (Studi AI424-397 e AI424-451)**

Parametro	Naive al trattamento REYATAZ polvere/ritonavir n=52	Sottoposti a precedente trattamento REYATAZ polvere/ritonavir n=82
<b>HIV RNA &lt;50 copie/ml, %<sup>a</sup></b>		
Da almeno 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 e 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
Da almeno 10 a < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
Da almeno 15 a < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
Da almeno 25 a < 35 kg	-	50,0 (1/2)
<b>HIV RNA &lt;400 copie/ml, %<sup>a</sup></b>		
Da almeno 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 e 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
Da almeno 10 a < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
Da almeno 15 a < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
Da almeno 25 a < 35 kg	-	50,0 (1/2)
<b>CD4 variazione media dal basale, cell/mm<sup>3</sup></b>		
Da almeno 5 a < 10 kg (REYATAZ 150 e 200 mg)	293 (n=7)	63 (n=16)
Da almeno 10 a < 15 kg	293 (n=11)	307 (n=8)
Da almeno 15 a < 25 kg	305 (n=9)	374 (n=12)
Da almeno 25 a < 35 kg	-	213 (n=1)

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento:** su pazienti con infezione da HIV (n = 33 studi combinati), dosi multiple di REYATAZ 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.

**Effetto del cibo:** la co-somministrazione di REYATAZ e ritonavir con cibo ottimizza la biodisponibilità di atazanavir. La co-somministrazione di una singola dose di REYATAZ 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 a 5 ore. La somministrazione di REYATAZ 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, REYATAZ 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 percorsi metabolici 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.

*Linearità/non-linearità:* la farmacocinetica di atazanavir è stata valutata in volontari sani adulti e in pazienti con infezione da HIV; sono osservate significative differenze tra i due gruppi. La farmacocinetica di atazanavir mostra una disposizione non lineare.

### Popolazioni speciali

*Insufficienza 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 REYATAZ con ritonavir in pazienti con insufficienza renale. REYATAZ (senza ritonavir) è stato studiato in pazienti adulti con disfunzione renale grave (n= 20), inclusi quelli in emodialisi, in trattamento con dosi multiple di 400 mg una volta al giorno. Sebbene questo studio presentasse alcuni limiti (non sono state studiate le concentrazioni del farmaco libero), i risultati hanno suggerito che i parametri farmacocinetici di atazanavir nei pazienti in emodialisi in confronto 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.).

*Insufficienza epatica:* l'atazanavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Non sono stati studiati gli effetti dell'insufficienza 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 grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

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

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



### Gravidanza:

I dati di farmacocinetica di donne in gravidanza infette da HIV trattate con REYATAZ capsule con ritonavir sono presentati nella Tabella 9.

**Tabella 9: 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 al 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, si osservano 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.

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

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

Atazanavir ha aumentato l'opacità della cornea bovina in uno studio *in vitro* sull'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**

Aspartame (E951)  
Saccarosio  
Aroma arancia vaniglia

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dopo avere mescolato con il cibo o la bevanda, la miscela può essere conservata fino a un'ora a temperatura non superiore a 30°C.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

REYATAZ polvere orale deve essere conservato nella bustina originale e non deve essere aperto fino a che non si è pronti per l'uso.

Per le condizioni di conservazione dopo la miscela del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

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

Bustina film di poliestere/alluminio/film sigillante di polietilene.

Ciascun astuccio contiene 30 bustine.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### *Istruzioni per l'uso:*

Il dosaggio ed il numero di bustine di REYATAZ polvere orale necessari sono determinati in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2.).

1. Prima di miscelare, picchiare la bustina per raccogliere la polvere. Usare un paio di forbici pulite per tagliare ciascuna bustina lungo la linea tratteggiata.
2. Scegliere l'opzione appropriata elencata sotto per miscelare e somministrare con latte artificiale per bambini liquido, bevanda o cibo. Per il dosaggio si possono usare volumi o quantità maggiori di latte artificiale per bambini liquido, bevanda o cibo. Bisogna assicurarsi che il paziente mangi o beva tutto il latte artificiale per bambini, bevanda o cibo che contiene la polvere.

A: Per miscelare il numero raccomandato di bustine di REYATAZ polvere orale con latte artificiale per bambini liquido in un piccolo misurino per medicine o un piccolo contenitore e somministrare con una siringa per uso orale, che può essere ottenuta da un farmacista:

- Usare un cucchiaino per miscelare il contenuto di un numero appropriato di bustine (4 o 5 bustine in base al peso del lattante) con 10 ml di latte artificiale per bambini liquido nel misurino per medicine o piccolo contenitore. L'intero quantitativo della miscela è aspirato dentro una siringa per uso orale e somministrato nella parte interna della guancia destra o sinistra del lattante. Versare altri 10 ml di latte artificiale per bambini nel misurino per medicine o piccolo contenitore per raccogliere il rimanente di REYATAZ polvere orale nel misurino o contenitore. La miscela rimanente è aspirata dentro la siringa e somministrata nella parte interna della guancia destra o sinistra del lattante.

B: Per miscelare il numero raccomandato di bustine di REYATAZ polvere orale con una bevanda come latte o acqua in una piccola tazza:

- Usare un cucchiaino per miscelare il contenuto delle bustine con 30 ml di bevanda. Il bambino deve bere la miscela. Aggiungere altri 15 ml di bevanda nella tazza per raccogliere completamente il contenuto e miscelare. Il bambino deve bere tutta la miscela residua.
- Se viene utilizzata acqua, bisogna assumere anche cibo allo stesso tempo.

C: Per miscelare il numero raccomandato di bustine di REYATAZ polvere orale con cibo come purea di mela o yoghurt in un piccolo contenitore:

- Usare un cucchiaino da tavola di cibo per miscelare il contenuto delle bustine. Dare da mangiare la miscela al lattante o bambino. Aggiungere un altro cucchiaino da tavola di cibo al piccolo contenitore per raccogliere completamente la polvere dal contenitore e miscelare il contenuto. Dare da mangiare tutta la miscela residua al bambino.

3. Somministrare l'intero dosaggio di REYATAZ polvere orale (miscelato con latte artificiale per bambini liquido, bevanda o cibo) entro un'ora dalla preparazione (la miscela può essere lasciata a temperatura ambiente non superiore a 30°C durante questo tempo).
4. Dopo avere consumato tutta la miscela, può essere dato altro latte artificiale per bambini, bevanda o cibo.
5. Somministrare ritonavir subito dopo la somministrazione di REYATAZ polvere.

Per ulteriori dettagli sulla preparazione e somministrazione di REYATAZ polvere orale, vedere la sezione Istruzioni per l'Uso del Foglio Illustrativo.

Qualsiasi medicinale non utilizzato o rifiuto derivato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/03/267/012

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

Data della prima autorizzazione: 02 Marzo 2004  
Data dell'ultimo rinnovo: 02 Marzo 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

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

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

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

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Contrada Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italia

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories, Unit 12, The Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare, Irlanda

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 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/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

### **▪ Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito 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 E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO PER ASTUCCIO (CONFEZIONAMENTO FLACONE E BLISTER) E PER ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 100 mg capsule rigide  
atazanavir

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

Ciascuna capsula contiene 100 mg di atazanavir (come solfato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Astuccio ed etichetta della confezione per il flacone (1 flacone): 60 capsule rigide

Confezione per il blister: 60 capsule rigide

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Confezione per il flacone:  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Confezione per il blister:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale.

**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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

Confezione per il flacone:

60 capsule rigide: EU/1/03/267/001

Confezione per il blister:

60 capsule rigide: EU/1/03/267/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: REYATAZ 100 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 100 mg capsule rigide  
atazanavir

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO PER ASTUCCIO (CONFEZIONAMENTO FLACONE E BLISTER) E PER ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 150 mg capsule rigide  
atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Astuccio ed etichetta della confezione per il flacone (1 flacone): 60 capsule rigide

Confezione per il blister: 60 capsule rigide

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Confezione per il flacone:  
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**Confezione per il blister:**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale.

**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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

**Confezione per il flacone:**

60 capsule rigide: EU/1/03/267/003

**Confezione per il blister:**

60 capsule rigide: EU/1/03/267/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**Astuccio:** REYATAZ 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 150 mg capsule rigide  
atazanavir

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO PER ASTUCCIO (CONFEZIONAMENTO FLACONE E BLISTER) E PER ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 200 mg capsule rigide  
atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Astuccio della confezione per il flacone (1 flacone): 60 capsule rigide  
Astuccio per la confezione in flacone: (3 flaconi): 3 x 60 capsule rigide (3 flaconi da 60 capsule rigide)  
Etichetta per la confezione in flacone: 60 capsule rigide

Confezione per il blister: 60 capsule rigide

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Confezione per il flacone:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Confezione per il blister:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

**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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

Confezione per il flacone:

60 capsule rigide: EU/1/03/267/005

3 x 60 capsule rigide: EU/1/03/267/011

Confezione per il blister:

60 capsule rigide: EU/1/03/267/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: REYATAZ 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 200 mg capsule rigide  
atazanavir

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO PER ASTUCCIO (CONFEZIONAMENTO FLACONE E BLISTER) E PER ETICHETTA DEL FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 300 mg capsule rigide  
atazanavir

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

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

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: contiene lattosio (vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni).

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Astuccio della confezione per il flacone (1 flacone): 30 capsule rigide  
Astuccio per la confezione in flacone: (3 flaconi): 3 x 30 capsule rigide (3 flaconi da 30 capsule rigide)  
Etichetta per la confezione in flacone: 30 capsule rigide

Confezione per il blister: 30 capsule rigide

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Confezione per il flacone:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Confezione per il blister:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

**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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

Confezione per il flacone:

30 capsule rigide: EU/1/03/267/008

3 x 30 capsule rigide: EU/1/03/267/010

Confezione per il blister:

30 capsule rigide: EU/1/03/267/009

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: REYATAZ 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 MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 300 mg capsule rigide  
atazanavir

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **TESTO PER ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REYATAZ 50 mg polvere orale  
atazanavir

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

Ciascuna bustina contiene 50 mg di atazanavir (come solfato).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene aspartame e saccarosio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere orale  
30 bustine

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

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**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**

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

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

EU/1/03/267/012

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Astuccio: REYATAZ 50 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 MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**REYATAZ 50 MG POLVERE ORALE - BUSTINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

REYATAZ 50 mg polvere orale  
Atazanavir  
Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

50 mg

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### REYATAZ 100 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 REYATAZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ
3. Come prendere REYATAZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REYATAZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è REYATAZ e a cosa serve

**REYATAZ 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 REYATAZ riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.

REYATAZ capsule può essere usato sia dagli adulti che dai bambini dai 6 anni in su. Il medico le ha prescritto REYATAZ 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 REYATAZ è migliore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ

##### Non prenda REYATAZ

- **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 REYATAZ.
- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali e REYATAZ*
  - 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)

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

Non prenda sildenafil con REYATAZ 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**

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

Alcune persone possono richiedere una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di REYATAZ. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere REYATAZ 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

REYATAZ può influenzare la funzionalità dei reni.

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

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

### **Bambini**

**Non dia questo medicinale a bambini** più piccoli di 3 mesi di età e che pesino meno di 5 kg. L'uso di REYATAZ 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 REYATAZ**

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

Ci sono altri medicinali che non può prendere con REYATAZ. 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)
- boceprevir (usato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con REYATAZ 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 REYATAZ o 2 ore dopo avere preso REYATAZ, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- warfarin (anticoagulante, usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore).

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

### **REYATAZ con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

### **REYATAZ contiene lattosio.**

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

## **3. Come prendere REYATAZ**

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 REYATAZ 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 REYATAZ in base alla sua terapia anti-HIV.

**Per i bambini (da 6 anni a meno di 18 anni di età), il pediatra stabilirà la dose giusta in base al peso del bambino.** La dose di REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ è inoltre disponibile come polvere orale per l'uso nei bambini che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg. Si suggerisce di passare da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

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

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

### **Se prende più REYATAZ di quanto deve**

Se lei o il bambino prende un dosaggio troppo alto di REYATAZ 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 REYATAZ di quelle prescritte dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere REYATAZ**

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 REYATAZ**

Non interrompa il trattamento con REYATAZ 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 REYATAZ, da altri medicinali che prende o dall'infezione da HIV stessa. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

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

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

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

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- cefalea
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- 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 REYATAZ**

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 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 REYATAZ**

- Il principio attivo è atazanavir. Ciascuna capsula contiene 100 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono crospovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro contengono gelatina, gomma lacca, ammonio idrossido, simeticone, propilene-glicole, carminio d'indaco (E132) e titanio diossido (E171).

#### **Descrizione dell'aspetto di REYATAZ e contenuto della confezione**

Ciascuna capsula di REYATAZ 100 mg contiene 100 mg di atazanavir.

Capsula opaca blu e bianca, con stampato con inchiostri bianco e blu, su una metà "BMS 100 mg" e "3623" sull'altra metà.

REYATAZ 100 mg capsule rigide è fornito in flaconi contenenti 60 capsule.

REYATAZ 100 mg capsule rigide è fornito anche in blister confezionati in astucci contenenti 60 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

#### **Produttore**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

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

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

#### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### REYATAZ 150 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 REYATAZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ
3. Come prendere REYATAZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REYATAZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è REYATAZ e a cosa serve

**REYATAZ 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 REYATAZ riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.

REYATAZ capsule può essere usato sia dagli adulti che dai bambini dai 6 anni in su. Il medico le ha prescritto REYATAZ 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 REYATAZ è migliore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ

##### Non prenda REYATAZ

- **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 REYATAZ.
- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali e REYATAZ*
  - 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)

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

Non prenda sildenafil con REYATAZ 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

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

Alcune persone possono richiedere una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di REYATAZ. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere REYATAZ 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

REYATAZ può influenzare la funzionalità dei reni.

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

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

### **Bambini**

**Non dia questo medicinale a bambini** più piccoli di 3 mesi di età e che pesino meno di 5 kg. L'uso di REYATAZ 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 REYATAZ**

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

Ci sono altri medicinali che non può prendere con REYATAZ. 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)
- boceprevir (usato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con REYATAZ 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 REYATAZ o 2 ore dopo avere preso REYATAZ, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- warfarin (anticoagulante, usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore).

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

### **REYATAZ con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

### **REYATAZ contiene lattosio.**

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

## **3. Come prendere REYATAZ**

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 REYATAZ 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 REYATAZ in base alla sua terapia anti-HIV.

**Per i bambini (da 6 anni a meno di 18 anni di età), il pediatra stabilirà la dose giusta in base al peso del bambino.** La dose di REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ è inoltre disponibile come polvere orale per l'uso nei bambini che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg. Si suggerisce di passare da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

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

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

### **Se prende più REYATAZ di quanto deve**

Se lei o il bambino prende un dosaggio troppo alto di REYATAZ 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 REYATAZ di quelle prescritte dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere REYATAZ**

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 REYATAZ**

Non interrompa il trattamento con REYATAZ 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 REYATAZ, da altri medicinali che prende o dall'infezione da HIV stessa. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

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

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

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

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- cefalea
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- 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 REYATAZ**

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 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 REYATAZ**

- Il principio attivo è atazanavir. Ciascuna capsula contiene 150 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono crospovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro contengono gelatina, gomma lacca, ammonio idrossido, simeticone, propilene-glicole, carminio d'indaco (E132) e titanio diossido (E171).

#### **Descrizione dell'aspetto di REYATAZ e contenuto della confezione**

Ciascuna capsula di REYATAZ 150 mg contiene 150 mg di atazanavir.

Capsula opaca blue e blu polvere, con stampato, con inchiostri bianco e blu, su una metà "BMS 150 mg" e "3624" sull'altra metà.

REYATAZ 150 mg capsule rigide è fornito in flaconi contenenti 60 capsule.

REYATAZ 150 mg capsule rigide è fornito anche in blister confezionati in astucci contenenti 60 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

#### **Produttore**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

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

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

#### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### REYATAZ 200 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 REYATAZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ
3. Come prendere REYATAZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REYATAZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è REYATAZ e a cosa serve

**REYATAZ 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 REYATAZ riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.

REYATAZ capsule può essere usato sia dagli adulti che dai bambini dai 6 anni in su. Il medico le ha prescritto REYATAZ 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 REYATAZ è migliore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ

##### Non prenda REYATAZ

- **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 REYATAZ.
- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali e REYATAZ*
  - 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)

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

Non prenda sildenafil con REYATAZ 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

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

Alcune persone possono richiedere una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di REYATAZ. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere REYATAZ 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

REYATAZ può influenzare la funzionalità dei reni.

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

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

### **Bambini**

**Non dia questo medicinale a bambini** più piccoli di 3 mesi di età e che pesino meno di 5 kg. L'uso di REYATAZ 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 REYATAZ**

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

Ci sono altri medicinali che non può prendere con REYATAZ. 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)
- boceprevir (usato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con REYATAZ 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 REYATAZ o 2 ore dopo avere preso REYATAZ, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- warfarin (anticoagulante, usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore).

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

### **REYATAZ con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

### **REYATAZ contiene lattosio.**

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

## **3. Come prendere REYATAZ**

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 REYATAZ 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 REYATAZ in base alla sua terapia anti-HIV.

**Per i bambini (da 6 anni a meno di 18 anni di età), il pediatra stabilirà la dose giusta in base al peso del bambino.** La dose di REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ è inoltre disponibile come polvere orale per l'uso nei bambini che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg. Si suggerisce di passare da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

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

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

### **Se prende più REYATAZ di quanto deve**

Se lei o il bambino prende un dosaggio troppo alto di REYATAZ 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 REYATAZ di quelle prescritte dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere REYATAZ**

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 REYATAZ**

Non interrompa il trattamento con REYATAZ 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 REYATAZ, da altri medicinali che prende o dall'infezione da HIV stessa. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

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

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

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

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- cefalea
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- 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 REYATAZ**

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 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 REYATAZ**

- Il principio attivo è atazanavir. Ciascuna capsula contiene 200 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono crospovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro contengono gelatina, gomma lacca, ammonio idrossido, simeticone, propilene-glicole, carminio d'indaco (E132) e titanio diossido (E171).

#### **Descrizione dell'aspetto di REYATAZ e contenuto della confezione**

Ciascuna capsula di REYATAZ 200 mg contiene 200 mg di atazanavir.

Capsula opaca blu, con stampato, con inchiostro bianco, su una metà "BMS 200 mg" e "3631" sull'altra metà.

REYATAZ 200 mg capsule rigide è fornito in flaconi contenenti 60 capsule. In un astuccio sono forniti uno o tre flaconi da 60 capsule rigide.

REYATAZ 200 mg capsule rigide è fornito anche in blister confezionati in astucci contenenti 60 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

#### **Produttore**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

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

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

#### **Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

#### **Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### REYATAZ 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 REYATAZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ
3. Come prendere REYATAZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REYATAZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è REYATAZ e a cosa serve

**REYATAZ 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 REYATAZ riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.

REYATAZ capsule può essere usato sia dagli adulti che dai bambini dai 6 anni in su. Il medico le ha prescritto REYATAZ 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 REYATAZ è migliore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ

##### Non prenda REYATAZ

- **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 REYATAZ.
- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali e REYATAZ*
  - 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)

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

Non prenda sildenafil con REYATAZ 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

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

Alcune persone possono richiedere una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di REYATAZ. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere REYATAZ 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

REYATAZ può influenzare la funzionalità dei reni.

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

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

### **Bambini**

**Non dia questo medicinale a bambini** più piccoli di 3 mesi di età e che pesino meno di 5 kg. L'uso di REYATAZ 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 REYATAZ**

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

Ci sono altri medicinali che non può prendere con REYATAZ. 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)
- boceprevir (usato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con REYATAZ 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 REYATAZ o 2 ore dopo avere preso REYATAZ, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- warfarin (anticoagulante, usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore).

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

### **REYATAZ con cibi e bevande**

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

### **Gravidanza e allattamento**

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

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

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

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

### **REYATAZ contiene lattosio.**

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

## **3. Come prendere REYATAZ**

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 REYATAZ 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 REYATAZ in base alla sua terapia anti-HIV.

**Per i bambini (da 6 anni a meno di 18 anni di età), il pediatra stabilirà la dose giusta in base al peso del bambino.** La dose di REYATAZ 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 REYATAZ 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.

REYATAZ è inoltre disponibile come polvere orale per l'uso nei bambini che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg. Si suggerisce di passare da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

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

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

### **Se prende più REYATAZ di quanto deve**

Se lei o il bambino prende un dosaggio troppo alto di REYATAZ 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 REYATAZ di quelle prescritte dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

### **Se dimentica di prendere REYATAZ**

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 REYATAZ**

Non interrompa il trattamento con REYATAZ 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 REYATAZ, da altri medicinali che prende o dall'infezione da HIV stessa. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

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

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

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

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- cefalea
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- 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 REYATAZ**

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 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 REYATAZ**

- Il principio attivo è atazanavir. Ciascuna capsula contiene 300 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono crospovidone, lattosio monoidrato e magnesio stearato. L'involucro della capsula e l'inchiostro contengono gelatina, gomma lacca, ammonio idrossido, simeticone, ferro ossido rosso, ferro ossido nero, ferro ossido giallo, propilene-glicole, carminio d'indaco (E132) e titanio diossido (E171).

#### **Descrizione dell'aspetto di REYATAZ e contenuto della confezione**

Ciascuna capsula di REYATAZ 300 mg contiene 300 mg di atazanavir.  
Capsula opaca rossa e blu, con stampato, con inchiostro bianco, su una metà "BMS 300 mg" e "3622" sull'altra metà.

REYATAZ 300 mg capsule rigide è fornito in flaconi contenenti 30 capsule. In un astuccio sono forniti uno o tre flaconi da 30 capsule rigide.

REYATAZ 300 mg capsule rigide è fornito anche in blister confezionati in astucci contenenti 30 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

#### **Produttore**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Italia

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

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

#### **Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 640 1030

#### **Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

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

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### REYATAZ 50 mg polvere orale 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 REYATAZ e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ
3. Come prendere REYATAZ
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REYATAZ
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è REYATAZ e a cosa serve

**REYATAZ 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 REYATAZ riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.

REYATAZ polvere orale può essere usato dai bambini che abbiano almeno 3 mesi di età e pesino almeno 5 kg (vedere sezione 3 Come prendere REYATAZ). Il medico le ha prescritto REYATAZ perchè è affetto dal virus HIV che causa la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS). Deve sempre essere usato con una bassa dose di ritonavir ed in associazione con altri medicinali anti-HIV. Il medico discuterà con lei quale associazione di questi medicinali con REYATAZ è migliore.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere REYATAZ

##### Non prenda REYATAZ

- **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 REYATAZ.
- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali e REYATAZ*
  - 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)

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

Non prenda sildenafil con REYATAZ 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

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

Alcune persone possono richiedere una speciale attenzione prima o durante l'assunzione di REYATAZ. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere REYATAZ 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

REYATAZ può influenzare la funzionalità dei reni.

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

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

### **Bambini**

**Non dia questo medicinale a bambini** più piccoli di 3 mesi di età e che pesino meno di 5 kg. L'uso di REYATAZ 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 REYATAZ**

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

Ci sono altri medicinali che non può prendere con REYATAZ. 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)
- boceprevir (usato per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil o tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza (disfunzione erettile))
- se sta prendendo contraccettivi orali ("**la pillola**") con REYATAZ 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 REYATAZ o 2 ore dopo avere preso REYATAZ, bloccanti dei recettori dell'istamina come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco (amiodarone, diltiazem, lidocaina sistemica, verapamil)
- atorvastatina, pravastatina e fluvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazolo, itraconazolo e voriconazolo (antifungini)
- warfarin (anticoagulante, usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
- carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina (antiepilettici)
- irinotecan (usato nel trattamento del cancro)
- sedativi (per es.: midazolam iniettabile)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi e il dolore).

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

### **REYATAZ con cibi e bevande**

Vedere sezione 3 Come prendere REYATAZ.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Atazanavir, il principio attivo di REYATAZ, è escreto nel latte materno. Le pazienti non devono allattare con latte materno mentre assumono REYATAZ. Si raccomanda che le donne infette dall'HIV non allattino con latte materno poiché il virus può essere trasmesso attraverso il latte materno.

### Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

### REYATAZ polvere orale contiene:

- Aspartame (contiene una fonte di fenilalanina). Può essere dannoso per persone con fenilchetonuria.
- 1,3 g saccarosio per bustina. Se il medico ha diagnosticato al bambino una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di dare questo medicinale al bambino.

### 3. Come prendere REYATAZ

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 i bambini (età almeno 3 mesi e peso almeno 5 kg), il medico deciderà la dose giusta in base al peso del bambino.** La dose di REYATAZ polvere orale per i bambini è calcolata in base al peso corporeo ed è assunta una volta al giorno con il cibo e ritonavir come mostrato di seguito:

Peso corporeo (kg)	Dose di REYATAZ una volta al giorno (mg)	Dose* di Ritonavir una volta al giorno (mg)
da 5 a meno di 15	200 mg (4 bustine <sup>a</sup> )	80 mg <sup>b</sup>
da 15 a meno di 35	250 mg (5 bustine <sup>a</sup> )	80 mg <sup>b</sup>
almeno 35	300 mg (6 bustine <sup>a</sup> )	100 mg <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Ciascuna bustina contiene 50 mg di REYATAZ  
<sup>b</sup>Ritonavir soluzione orale  
<sup>c</sup>Ritonavir soluzione orale o capsule/comprese

REYATAZ è inoltre disponibile in capsule per l'uso negli adulti e nei bambini che abbiano almeno 6 anni di età che pesino almeno 15 kg e siano in grado di deglutire le capsule. Si suggerisce di passare da REYATAZ polvere orale a REYATAZ capsule appena i pazienti siano in grado di deglutire regolarmente le capsule.

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

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

### Istruzioni per REYATAZ polvere orale:

- Per i bambini che siano in grado di bere da una tazza, REYATAZ polvere orale deve essere preso con cibo o bevande. Se REYATAZ polvere orale è mescolato con acqua, bisogna mangiare anche cibo allo stesso tempo.
- Per bambini che non siano in grado di mangiare cibo solido o bere da una tazza, REYATAZ polvere orale deve essere mescolato con latte artificiale per bambini e deve essere somministrato usando una siringa per uso orale. Chieda al farmacista una siringa per uso orale. Non usi il biberon per somministrare REYATAZ mescolato con latte artificiale per bambini.
- Vedre la sezione "Istruzioni per l'uso" alla fine del foglio illustrativo per come preparare e somministrare una dose di REYATAZ polvere orale.
- REYATAZ polvere orale deve essere somministrato entro 60 minuti dalla preparazione della miscela.

### Se prende più REYATAZ di quanto deve

Se lei o il bambino prende un dosaggio troppo alto di REYATAZ 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 REYATAZ di quelle prescritte dal medico, contatti immediatamente il medico o il più vicino ospedale per un consiglio.

#### **Se dimentica di prendere REYATAZ**

Se dimentica di assumere una dose o di somministrarla al bambino, prenda o somministri la dose dimenticata appena possibile con del cibo ed in seguito assuma o somministri la dose successiva all'orario stabilito. Tuttavia se l'ora della prossima dose per lei o per il bambino è vicina, non assuma o somministri la dose dimenticata. Aspetti e prenda o somministri la dose successiva all'orario stabilito.

**Non prenda o somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.**

#### **Se interrompe il trattamento con REYATAZ**

Non interrompa il trattamento con REYATAZ 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 REYATAZ, da altri medicinali che prende o dall'infezione da HIV stessa. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

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

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

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

Comune (può interessare fino ad 1 persona su 10)

- cefalea
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio allo stomaco), nausea, dispepsia (indigestione)
- 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 REYATAZ**

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio o bustina. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Non apra la bustina fino a che non si è pronti per l'uso.

Dopo avere mescolato la polvere orale con cibo o bevande, è possibile conservarla a temperatura ambiente (non oltre 30°C) fino ad 1 ora.

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 REYATAZ**

- Il principio attivo è atazanavir. Ciascuna bustina contiene 50 mg di atazanavir (come solfato).
- Gli altri componenti sono aspartame (E951), saccarosio e aroma arancia vaniglia.

### **Descrizione dell'aspetto di REYATAZ e contenuto della confezione**

Ciascuna bustina di REYATAZ 50 mg polvere orale contiene 50 mg di atazanavir.

E' disponibile una confezione: 1 astuccio contenente 30 bustine.

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

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Regno Unito

### **Produttore**

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories,  
Unit 12, The Distribution Centre, Shannon Industrial Estate,  
Shannon, Co. Clare,  
Irlanda

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

#### **Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 52 369140

#### **България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Тел.: + 359 800 12 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

#### **Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

#### **Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

#### **Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

#### **Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

#### **Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

#### **Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 640 1030 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0) 1 58 83 84 96

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: + 385 1 2078 508

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals  
Tel: + 353 (1 800) 749 749

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67708347 Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 2355 100

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

**Altre fonti d'informazioni**

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

## **Istruzioni per l'uso**

Queste istruzioni le mostrano come preparare e somministrare una dose di REYATAZ polvere orale. Si assicuri di leggere e comprendere queste istruzioni prima di somministrare questo medicinale al bambino.

Il pediatra deciderà la dose giusta in base all'età e peso del bambino.

Somministri sempre il medicinale al bambino entro 60 minuti dalla preparazione della miscela.

### **Prima di somministrare il medicinale**

1. Stabilire la dose ed il numero di bustine di REYATAZ polvere orale necessarie (vedere sezione 3 Come prendere REYATAZ).
2. Prima dell'uso, dare dei colpetti sulla bustina. Tagliare ciascuna bustina lungo la linea tratteggiata.
3. Scegliere l'opzione appropriata elencata sotto per somministrare REYATAZ polvere orale al bambino. Si possono usare volumi o quantità maggiori di latte artificiale per bambini liquido, bevanda o cibo. Assicurare che venga assunto tutto il latte artificiale per bambini, bevanda o cibo che contiene il medicinale.

**Preparare e somministrare il medicinale con latte artificiale per bambini liquido usando un misurino per medicine o un piccolo contenitore ed una siringa per uso orale** (chieda al farmacista la siringa per uso orale):

1. Prendere un misurino per medicine o un piccolo contenitore e introdurre il contenuto delle bustine.
2. Aggiungere 10 ml di latte artificiale per bambini liquido e mescolare usando un cucchiaino.
3. Mettere la punta della siringa nella miscela e tirare indietro il pistone fino a prelevare l'intera quantità di latte artificiale per bambini.
4. Posizionare la siringa nella bocca del bambino verso la guancia e spingere il pistone per rilasciare il medicinale.
5. Mettere altri 10 ml di latte artificiale per bambini nel misurino o contenitore e raccogliere la rimanente polvere orale dal misurino o contenitore.
6. Mettere la punta della siringa nella miscela e tirare indietro il pistone fino a prelevare l'intera quantità di latte artificiale per bambini.
7. Posizionare la siringa nella bocca del bambino verso la guancia e spingere il pistone per rilasciare il medicinale.
8. Somministrare al bambino la dose raccomandata di ritonavir immediatamente dopo avere somministrato REYATAZ polvere orale.

### **Preparare e somministrare il medicinale con bevande**

1. Mettere il contenuto delle bustine in una piccola tazza.
2. Aggiungere 30 ml di bevanda e mescolare con un cucchiaino.
3. Fare bere la miscela al bambino.
4. Aggiungere altri 15 ml di bevanda, mescolare e fare bere la miscela al bambino.
5. Se si usa acqua, bisogna mangiare anche del cibo allo stesso tempo.

### **Preparare e somministrare il medicinale con cibo**

1. Riempire un piccolo contenitore con il contenuto delle bustine.
2. Aggiungere come minimo un cucchiaino da tavola di cibo e mescolare.
3. Fare mangiare la miscela al bambino.
4. Aggiungere un altro cucchiaino da tavola di cibo nel contenitore, mescolare e farlo mangiare di nuovo al bambino.

Se ha qualsiasi domanda su come preparare e somministrare una dose di REYATAZ polvere orale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.