

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EVOTAZ 300 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει θειική αταζαναβίρη που αντιστοιχεί σε 300 mg αταζαναβίρη και 150 mg κομπισιστάτη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Ροζ, ωοειδές, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με διαστάσεις κατά προσέγγιση 19 mm x 10,4 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «3641» στη μία άλλη πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το EVOTAZ ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων και εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) με λοίμωξη από HIV-1 χωρίς γνωστές μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητα στην αταζαναβίρη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από έναν ιατρό έμπειρο στη διαχείριση της λοίμωξης HIV.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του EVOTAZ για ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα από στόματος μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συμβουλή για τις δόσεις που παραλείπονται

Εάν η παράλειψη της δόσης του EVOTAZ διαπιστωθεί μέσα σε 12 ώρες από την ώρα της συνήθους λήψης της δόσης, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν τη συνταγογραφημένη δόση του EVOTAZ μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατόν. Εάν η παράλειψη της δόσης διαπιστωθεί αφότου έχουν παρέλθει 12 ώρες από την ώρα της συνήθους λήψης της δόσης, η δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα του.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Λαμβάνοντας υπόψη την πολύ περιορισμένη νεφρική αποβολή της κομπισιστάτης και της αταζαναβίρης, δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης του EVOTAZ για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Το EVOTAZ δε συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Η κομπισιστάτη έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης χωρίς να επηρεάζει πραγματικά τη λειτουργία του νεφρικού σπειράματος. Το EVOTAZ δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 70 mL/min εάν οποιοδήποτε συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν (π.χ. εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή αδεφοβίρη) απαιτεί προσαρμογή της δόσης με γνώμονα την κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα αναφορικά με τη χρήση του EVOTAZ σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η αταζαναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το ηπατικό σύστημα. Η αταζαναβίρη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ((Κατηγορία A κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η αταζαναβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια (Κατηγορία B κατά Child-Pugh) έως σοβαρή (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της κομπισιστάτης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Το EVOTAZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά από τη γέννηση έως την ηλικία των 3 μηνών

Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 3 μηνών για λόγους ασφάλειας, ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο για πυρηνικό ίκτερο που σχετίζεται με την αταζαναβίρη.

Παιδιά ηλικίας από 3 μηνών έως <12 ετών ή με σωματικό βάρος < 35 kg

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του EVOTAZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 35 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Κύηση και μεταγεννητική περίοδος

Η θεραπεία με EVOTAZ κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στην αταζαναβίρη. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με EVOTAZ δεν πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EVOTAZ θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Τρόπος χορήγησης

Το EVOTAZ πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μαζί με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο και δεν πρέπει να μασιέται, να σπάζεται, να κόβεται ή να θρυμματίζεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς της ισομορφής CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 εξαιτίας του ενδεχομένου απώλειας της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξης πιθανής αντοχής (βλέπε παράγραφο 4.5): Η συγχορήγηση αντενδείκνυται, ενδεικτικά, με τα ακόλουθα φάρμακα:

- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη (αντιεπιληπτικά)
- υπερικό το διάτρητο (St John's wort -*Hypericum Perforatum*) (φυτικό προϊόν)
- ριφαμπικίνη (αντιμυκοβακτηριδιακό).
- απαλουταμίδη, ενκοραφενίμπη, ιβοσιδενίμπη (αντινεοπλασματικά)

Συγχορήγηση με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα εξαιτίας του ενδεχομένου εκδήλωσης σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.5): Η συγχορήγηση αντενδείκνυται, ενδεικτικά, με τα ακόλουθα φάρμακα:

- κολχικίνη, όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (παράγοντας κατά της ουρικής αρθρίτιδας) (βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλденаφίλη - όταν χρησιμοποιείται για την θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.4) αναφορικά με τη συγχορήγηση για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας), αβαναφίλη (αναστολείς PDE5)
- δαβιγατράνη (αντιπηκτικό)
- σιμβαστατίνη και λοβαστατίνη (αναστολείς αναγωγής HMG-CoA) (βλέπε παράγραφο 4.5)
- λομιταπίδη (παράγοντας τροποποίησης των λιπιδίων)
- προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού σταθερής δόσης elbasvir/grazoprevir (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C) (βλ. παράγραφο 4.5)
- glecaprevir/pibrentasvir συνδυασμός σταθερών δόσεων (βλ. παράγραφο 4.5)
- υποστρώματα του CYP3A4 ή της ισομορφής UGT1A1 της UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης και έχουν στενό θεραπευτικό παράθυρο: Η συγχορήγηση αντενδείκνυται, ενδεικτικά, με τα ακόλουθα φάρμακα:
 - αλφουζοσίνη (ανταγωνιστής των άλφα-1-αδρενεργικών υποδοχέων)
 - αμιωδαρόνη, βεπριδύλη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, συστηματικώς χορηγούμενη λιδοκαΐνη (αντιαρρυθμικά/αντιστηθαγικά)
 - αστεμιζόλη, τερφεναδίνη (αντιισταμινικά)
 - σισαπρίδη (παράγοντας κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα)
 - παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας (π.χ. διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη)
 - πιμοζίδη, κουετιαπίνη, λουρασιδόνη (αντιψυχωσικά/νευροληπτικά) (βλέπε παράγραφο 4.5)
 - τικαγρελόρη (αναστολέας συσσώρευσης αιμοπεταλίων)
 - τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (κατασταλτικά/υπνωτικά) (για προφύλαξη κατά την παρεντερικώς χορηγούμενης μιδαζολάμης, βλέπε παράγραφο 4.5).

Μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η επιλογή του EVOTAZ σε ασθενείς θα πρέπει να βασίζεται σε ατομικό έλεγχο της ιικής αντοχής και στο ιστορικό θεραπείας του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Κύηση

Η θεραπεία με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη 300/150 mg κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης έχει καταδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στην αταζαναβίρη. Τα επίπεδα της κομπισιστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και σε αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης από HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με EVOTAZ δεν πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με EVOTAZ θα πρέπει να μεταβούν σε εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6).

Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση του EVOTAZ αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το EVOTAZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Αταξαναβίρη

Η αταξαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αταξαναβίρης δεν έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με σημαντικές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C και στους οποίους χορηγείται αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντι-ικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε να προσφύγετε επίσης και στη σχετική Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς με προηγούμενη ηπατική δυσλειτουργία ή οι ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανωμαλιών στην ηπατική λειτουργία κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης της ηπατικής νόσου στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να εξετάζεται η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το EVOTAZ δε συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επιδράσεις στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης

Η κομπισιστάτη έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης. Αυτή η επίδραση στην κρεατινίνη ορού, η οποία οδηγεί σε μείωση της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το EVOTAZ χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για να κατευθύνει τομείς της κλινικής διαχείρισής τους, συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής των δόσεων των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Η θεραπεία με EVOTAZ δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης χαμηλότερη από 70 mL/min εάν ένα ή περισσότερα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα απαιτούν προσαρμογή της δόσης με γνώμονα την κάθαρση κρεατινίνης (π.χ. εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή αδεφοβίρη, βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Δεδομένου ότι η αταξαναβίρη και η κομπισιστάτη συνδέονται σε υψηλό βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναιοδιύλισης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να προσδιοριστεί εάν η συγχωρήγηση της τενοφοβίρης δισοπροξίλης και της κομπισιστάτης συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με σχήματα που περιλαμβάνουν τενοφοβίρη δισοπροξίλη χωρίς κομπισιστάτη.

Παράταση του διαστήματος QT

Σε κλινικές μελέτες έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με τη δόση, ασυμπτωματικές παρατάσεις του διαστήματος PR με την αταζαναβίρη, ένα συστατικό του EVOTAZ. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν παρατάσεις του διαστήματος PR. Στους ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα αγωγιμότητας (δευτέρου βαθμού ή υψηλότερου κολποκοιλιακού ή σύνθετου σκελικού αποκλεισμού), το EVOTAZ θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και μόνο όταν το όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο (βλέπε παράγραφο 5.1). Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί όταν το EVOTAZ συνταγογραφείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν τη δυνατότητα να επιμηκύνουν το διάστημα QT και/ή σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (βραδυκαρδία, συγγενές παρατεταμένο QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3)).

Αιμορροφιλικοί ασθενείς

Σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης, έχουν γίνει αναφορές για αυξημένη αιμορραγική διάθεση, περιλαμβανομένων αυτόματων δερματικών αιματωμάτων και αιμάρθρων. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η θεραπεία με αναστολείς της πρωτεάσης συνεχίστηκε ή άρχισε εκ νέου, αν είχε διακοπεί. Έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση, αν και ο μηχανισμός της δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

Βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να προκύψει μια αύξηση βάρους και στα επίπεδα λιπιδίων του αίματος και της γλυκόζης. Τέτοιες μεταβολές μπορεί εν μέρει να σχετίζονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Για τα λιπίδια, υπάρχουν μερικές φορές στοιχεία για επίδραση της θεραπείας, ενώ για την αύξηση βάρους δεν υπάρχει ισχυρή ένδειξη που να την συσχετίζει με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης γίνεται αναφορά στις καθορισμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία HIV. Οι διαταχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον κατάλληλο κλινικό τρόπο.

Στις κλινικές μελέτες, η αταζαναβίρη έχει αποδειχθεί ότι επάγει δυσλιπιδαιμία σε μικρότερη έκταση από τις ουσίες με τις οποίες συγκρίθηκε.

Υπερχολερυθριναιμία

Αναστρέψιμες αυξήσεις της έμμεσης (μη συζευγμένης) χολερυθρίνης που σχετίζονταν με αναστολή της UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) συνέβησαν σε ασθενείς που ελάμβαναν αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών που συμβαίνουν με αυξημένη χολερυθρίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν EVOTAZ θα πρέπει να αξιολογούνται για εναλλακτικές αιτιολογίες. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο χορήγησης εναλλακτικής αντιρετροϊκής θεραπείας αντί του EVOTAZ εάν ο ίκτερος ή ο ίκτερος του σκληρού χιτώνα του ματιού είναι μη αποδεκτός από έναν ασθενή.

Η ινδιναβίρη σχετίζεται επίσης με έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία λόγω αναστολής της UGT. Οι συνδυασμοί του EVOTAZ και της ινδιναβίρης δεν έχουν μελετηθεί και η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Χολολιθίαση

Έχει αναφερθεί χολολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι είχαν επιπλοκές. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα χολολιθίασης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

Χρόνια νεφρική νόσος

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τα διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε μία συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συχνότητας χρόνιας νεφρικής νόσου και της συσσωρευτικής έκθεσης σε αγωγή με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με αρχικά φυσιολογικό eGFR. Αυτή η συσχέτιση παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την έκθεση σε τενοφοβίρη δισοπροξίλη. Τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών πρέπει να διατηρείται σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Νεφρολιθίαση

Έχει αναφερθεί νεφρολιθίαση σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8). Μερικοί ασθενείς χρειάστηκαν νοσηλεία για επιπλέον θεραπευτική αντιμετώπιση και κάποιοι είχαν επιπλοκές. Σε μερικές περιπτώσεις, η νεφρολιθίαση έχει συσχετισθεί με οξεία νεφρική ανεπάρκεια ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Εάν εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα νεφρολιθίασης, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής ή μη συνέχισης της θεραπείας.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε HIV οροθετικούς ασθενείς με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχει επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά τη ρύθμιση της επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού (CART), αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια έως μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη θεραπείας με την αταζαναβίρη, η οποία αποτελεί συστατικό του EVOTAZ.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Το EVOTAZ, ή οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αταζαναβίρη, θα πρέπει να διακόπτεται εάν αναπτυχθεί σοβαρό εξάνθημα.

Τα καλύτερα αποτελέσματα στον έλεγχο αυτών των συμβάντων προέρχονται από την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση διακοπή οποιωνδήποτε υποπτών φαρμάκων. Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει SJS ή DRESS που σχετίζεται με τη χρήση του EVOTAZ, δεν θα πρέπει να ξαναρχίσει το EVOTAZ.

Συγχορήγηση με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα

Το EVOTAZ ενδείκνυται για χρήση μαζί με άλλα αντιρετροϊκά για την θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1. Το EVOTAZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν τα ίδια δραστικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένης της αταζαναβίρης, κομπισιστάτης, ή με προϊόντα σταθερών δόσεων που περιέχουν κομπισιστάτη. Το EVOTAZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό που απαιτεί φαρμακοκινητική ενίσχυση (δηλ. με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης ή με ελβιτεγκραβίρη) καθώς δεν υπάρχουν δοσολογικές συστάσεις για τέτοιους συνδυασμούς και μπορεί να προκληθεί μείωση της συγκέντρωσης της αταζαναβίρης και/ή του άλλου αντιρετροϊκού στο πλάσμα οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής. Η συγχορήγηση του EVOTAZ με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης δεν συνιστάται. Δεδομένου ότι η αταζαναβίρη αποτελεί συστατικό του EVOTAZ, η συγχορήγηση του EVOTAZ με νεβιραπίνη ή εφাবιρένζη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το EVOTAZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριτοναβίρη ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ριτοναβίρη λόγω της παρόμοιας φαρμακολογικής δράσης της κομπισιστάτης και της ριτοναβίρης στο CYP3A (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Η κομπισιστάτη είναι ένας ισχυρός βάσει μηχανισμού αναστολέας του CYP3A και ένα υπόστρωμα του CYP3A. Η συγχορήγηση του EVOTAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4 αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5) διότι, επιπρόσθετα της μειωμένης συγκέντρωσης της αταζαναβίρης στο πλάσμα λόγω της επαγωγής του CYP3A4, οι μειωμένες συγκεντρώσεις της κομπισιστάτης στο πλάσμα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε επίπεδα κομπισιστάτης στο πλάσμα που είναι ανεπαρκή για να επιτευχθεί η απαιτούμενη φαρμακοενίσχυση της αταζαναβίρης.

Κατά τη συγχορήγηση με κομπισιστάτη, παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A στο πλάσμα (συμπεριλαμβανομένης της αταζαναβίρης). Υψηλότερες συγκεντρώσεις συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένες ή παρατεταμένες θεραπευτικές δράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A, αυτές οι υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί δυνητικά να οδηγήσουν σε σοβαρά, απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα συμβάντα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η συγχορήγηση του EVOTAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης, οδηγώντας σε αύξηση των συγκεντρώσεων της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Κατά την αλλαγή από αταζαναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη σε EVOTAZ, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας με το EVOTAZ, ιδίως εάν έχουν τιτλοποιηθεί ή προσαρμοστεί οι δόσεις οποιωνδήποτε συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη διάρκεια της χρήσης της ριτοναβίρης ως φαρμακοενισχυτή (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η κομπισιστάτη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και μεταβολίζεται, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6. Η συγχορήγηση με το EVOTAZ μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2D6 στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Δεδομένου ότι η αταζαναβίρη αποτελεί συστατικό του EVOTAZ, ο συνδυασμός του EVOTAZ με ατορβαστατίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αναστολείς PDE5 που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφούνται αναστολείς της PDE5 (σιλδεναφίλη, ταδαλαφίλη, βαρδεναφίλη ή αβαναφίλη) για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν EVOTAZ. Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και μπορεί να προκαλέσει σχετιζόμενες με την PDE5 ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση, οπτικές μεταβολές και πριαπισμό (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση βορικοναζόλης και EVOTAZ δε συνιστάται, εκτός εάν η αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση βορικοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση EVOTAZ και φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την θεραπεία υπερτερεί του κινδύνου εμφάνισης επιδράσεων συστηματικών κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση του EVOTAZ με βαρφαρίνη είναι δυνατό να προκαλέσει σοβαρή και/ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία εξαιτίας αύξησης των συγκεντρώσεων της βαρφαρίνης στο πλάσμα και συνιστάται παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI) δεν συνιστάται λόγω μειωμένης διαλυτότητας της αταζαναβίρης καθώς αυξάνεται το ενδογαστρικό pH με τους PPI (βλέπε παράγραφο 4.5).

Απαιτήσεις αντισύλληψης

Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αυξάνονται μετά τη χορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη. Κατά τη συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την παροχή συστάσεων σχετικά με τη χρήση του EVOTAZ με άλλα από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης εναλλακτικών (μη ορμονικών) μορφών αντισύλληψης (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης για το EVOTAZ. Καθώς το EVOTAZ περιέχει αταζαναβίρη και κομπισιστάτη, οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις έχουν εντοπιστεί με αυτές τις δραστικές ουσίες χορηγούμενες μεμονωμένα ενδέχεται να εμφανιστούν και με το EVOTAZ.

Περίπλοκοι ή άγνωστοι μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων αποκλείουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για της αλληλεπιδράσεις της ριτοναβίρης σε συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις της κομπισιστάτης. Συνεπώς, οι συστάσεις που παρέχονται αναφορικά με την ταυτόχρονη χρήση της αταζαναβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να διαφέρουν ανάλογα με το αν η αταζαναβίρη ενισχύεται φαρμακοκινητικά με ριτοναβίρη ή με κομπισιστάτη. Συγκεκριμένα, η ενισχυμένη με κομπισιστάτη αταζαναβίρη είναι πιο ευαίσθητη στην επαγωγή με CYP3A (βλέπε παράγραφο 4.3 και τον πίνακα αλληλεπίδρασης). Επίσης, απαιτείται προσοχή στην αρχή της θεραπείας εάν πραγματοποιείται αλλαγή του φαρμακοενισχυτή από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση στην αταζαναβίρη/κομπισιστάτη

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του CYP3A4.

Η κομπισιστάτη είναι υπόστρωμα του CYP3A και μεταβολίζεται, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6.

Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται

Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A (όπως καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, απαλουταμίδη, ενκοραφενίμπη, ιβοσιδενίμπη και υπερικό το διάτρητο [St. John's wort - *Hypericum perforatum*]) ενδέχεται να προκαλέσει μείωση των συγκεντρώσεων της αταζαναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1).

Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται

Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη, οι οποίες είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A, ενδέχεται να προκαλέσει πρόσθετη ενίσχυση και αύξηση της συγκέντρωσης της αταζαναβίρης στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της αταζαναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται, στις ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη και βορικοναζόλη (βλέπε Πίνακα 1).

Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι έως ασθενείς επαγωγείς του CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της συγκέντρωσης της αταζαναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα, οδηγώντας σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και πιθανή ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη. Ορισμένα παραδείγματα συμπεριλαμβάνουν, αλλά δεν περιορίζονται στις ετραβιρίνη, νεβιραπίνη, εφαβιρένζη, φλουτικαζόνη και μποξεντάνη (βλέπε Πίνακα 1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να επηρεαστούν από την αταζαναβίρη/κομπισιστάτη

Η αταζαναβίρη είναι αναστολέας των CYP3A4 και UGT1A1. Η αταζαναβίρη είναι ασθενής έως μέτριος αναστολέας του CYP2C8. Έχει αποδειχθεί *in vivo* ότι η αταζαναβίρη δεν επάγει τον ίδιο της το μεταβολισμό, ούτε αυξάνει το βιομετασχηματισμό ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4.

Η κομπισιστάτη είναι ένας ισχυρός βάσει μηχανισμού αναστολέας του CYP3A και ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η κομπισιστάτη αναστέλλει τους μεταφορείς p-γλυκοπρωτεΐνη (P-grp), BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3.

Η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να αναστείλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19.

Η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να επάγει το CYP3A4 ή την P-grp. Αντίθετα από τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1.

Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται

Η συγχωρήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A, έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη και οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά και/ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα, αντενδείκνυται με το EVOTAZ. Σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνονται η αλφουζοσίνη, η αμιωδαρόνη, η αστεμιζόλη, η βεπριδΐλη, η σισαπρίδη, η κολχικίνη, η δρονεδαρόνη, τα παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας (π.χ. διυδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη), η λομιταπίδη, η λοβαστατίνη, η από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη, η πιμοζΐδη, η κουετιαπίνη, η κινιδίνη, η λουρασιδόνη, η σιμβαστατίνη, η σιλδεναφίλη (όταν χρησιμοποιείται για την θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης), η αβαναφίλη, η συστηματικώς χορηγούμενη λιδοκαΐνη, η τικαγρελόρη, η τερφεναδίνη και η τριαζολάμη.

Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού σταθερής δόσης elbasvir/grazoprevir (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C) αντενδείκνυται λόγω της αύξησης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του grazoprevir και του elbasvir και του κινδύνου αύξησης της ALT σχετιζόμενης με τις αυξημένες συγκεντρώσεις grazoprevir (βλ. παράγραφο 4.3 και Πίνακα 1). Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με τον συνδυασμό

σταθερών δόσεων glecaprevir/pibrentasvir αντενδείκνυται λόγω πιθανής αύξησης του κινδύνου εμφάνισης αυξημένων επιπέδων της ALT λόγω της σημαντικής αύξησης της συγκέντρωσης του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναμένεται αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 και/ή UGT1A1 όταν συγχωρηθούν με το EVOTAZ. Η συγχωρήγηση EVOTAZ σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα των μεταφορέων P-gr, BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3 ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συγχωρήγηση με δαβιγατράνη, ένα υπόστρωμα της P-gr, αντενδείκνυται. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ EVOTAZ και υποστρωμάτων των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ή CYP2C19.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ EVOTAZ και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 παρακάτω (η αύξηση σημειώνεται ως “↑”, η μείωση ως “↓” και η μη μεταβολή ως “↔”). Οι συστάσεις που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 βασίζονται είτε σε δοκιμές φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με μη ενισχυμένη αταζαναβίρη, αταζαναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη, κομπισιστάτη, ή σε προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις λόγω του αναμενόμενου μεγέθους της αλληλεπίδρασης και την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή απώλειας της θεραπευτικής δράσης του EVOTAZ. Εάν υπάρχουν, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% (CI) εμφανίζονται σε παρενθέσεις. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 διενεργήθηκαν σε υγιή άτομα εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

Πίνακας 1: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του EVOTAZ και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχωρήγηση
ANTI-HCV ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
grazoprevir 200 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	αταζαναβίρη AUC ↑43% (↑30% ↑57%) αταζαναβίρη C _{max} ↑12% (↓1% ↑24%) αταζαναβίρη C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Οι συγκεντρώσεις του grazoprevir αυξήθηκαν σημαντικά όταν συγχωρηγήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	Η συγχωρήγηση του EVOTAZ με elbasvir/grazoprevir αντενδείκνυται λόγω της αναμενόμενης αύξησης των συγκεντρώσεων του grazoprevir στο πλάσμα και της σχετιζόμενης πιθανής αύξησης του κινδύνου αύξησης της ALT (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
elbasvir 50 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg / ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	αταζαναβίρη AUC ↑7% (↓2% ↑17%) αταζαναβίρη C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) αταζαναβίρη C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Οι συγκεντρώσεις του elbasvir αυξήθηκαν όταν συγχορηγήθηκε με αταζαναβίρη/ριτοναβίρη.	
σοφοσμπουβίρη 400 mg/βελπατασβίρη, 100 mg/βοξилаπρεβίρη 100 mg εφάπαξ δόση* (αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	σοφοσμπουβίρη AUC : ↑40% (↑25% ↑57%) σοφοσμπουβίρη C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) βελπατασβίρη AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) βελπατασβίρη C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) βοξилаπρεβίρη AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) βοξилаπρεβίρη C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Έλλειψη ορίων φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης 70-143% Η επίδραση στην έκθεση στην αταζαναβίρη και στη ριτοναβίρη δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ αταζαναβίρη ↔ ριτοναβίρη Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ αταζαναβίρης/ριτοναβίρης και σοφοσμπουβίρης/βελπατασβί- ρης/βοξилаπρεβίρης είναι η αναστολή των OATP1B, P-gp και CYP3A.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με προϊόντα που περιέχουν βοξилаπρεβίρη αναμένεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της βοξилаπρεβίρης. Η συγχορήγηση του EVOTAZ με σχήματα που περιέχουν βοξилаπρεβίρη δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως*)	glecaprevir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%) glecaprevir C_{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) glecaprevir C_{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) pibrentasvir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%) pibrentasvir C_{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) pibrentasvir C_{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) αταζαναβίρη AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) αταζαναβίρη C_{max} : ↔ 0% (↓10% ↑10%) αταζαναβίρη C_{min} : ↑16% (↑7% ↑25%) * Αναφέρεται επίδραση της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης στην πρώτη δόση glecaprevir και pibrentasvir.	Αντενδείκνυται λόγω της πιθανής αύξησης του κινδύνου εμφάνισης αυξημένων επιπέδων της ALT λόγω σημαντικής αύξησης της συγκέντρωσης του glecaprevir και του pibrentasvir στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).
ANTIPETPOΪKA		
<i>Αναστολείς πρωτεάσης:</i> Το EVOTAZ δεν συνιστάται σε συνδυασμό με άλλους αναστολείς πρωτεάσης διότι η συγχορήγηση ενδέχεται να μην παρέχει επαρκή έκθεση στους αναστολείς της πρωτεάσης.		
ινδιναβίρη	Η ινδιναβίρη σχετίζεται με έμμεση μη συζευγμένη υπερχολερυθριναιμία λόγω αναστολής της UGT.	Η συγχορήγηση EVOTAZ και ινδιναβίρης δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
λαμιβουδίνη 150 mg δύο φορές ημερησίως + ζιδοβουδίνη 300 mg δύο φορές ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της λαμιβουδίνης και της ζιδοβουδίνης κατά τη συγχορήγηση με αταζαναβίρη.	Με βάση αυτά τα δεδομένα και επειδή η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να έχει σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική των NRTI, η συγχορήγηση EVOTAZ με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
διδανοσίνη (δισκία με ρύθμιση pH) 200 mg/σταβουδίνη 40 mg, και τα δύο εφάπαξ δόση (αταζαναβίρη 400 mg εφάπαξ δόση)	αταζαναβίρη, ταυτόχρονη χορήγηση με ddI+d4T (σε κατάσταση νηστείας) αταζαναβίρη AUC ↓87% (↓92% ↓79%) αταζαναβίρη C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) αταζαναβίρη C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) αταζαναβίρη, χορηγηθείσα 1 ώρα μετά από ddI+d4T (σε κατάσταση νηστείας) αταζαναβίρη AUC ↔3% (↓36% ↑67%) αταζαναβίρη C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) αταζαναβίρη C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης μειώθηκαν σημαντικά όταν συγχωρηγήθηκε με διδανοσίνη (δισκία με ρύθμιση pH) και σταβουδίνη. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συνίσταται σε μειωμένη διαλυτότητα της αταζαναβίρης αυξανόμενου του pH, η οποία σχετίζεται με την παρουσία αντιόξινου παράγοντα στα δισκία διδανοσίνης. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις διδανοσίνης και σταβουδίνης.	Η διδανοσίνη πρέπει να λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας 2 ώρες μετά τη λήψη του EVOTAZ με τροφή. Η συγχορήγηση του EVOTAZ με σταβουδίνη δεν αναμένεται να μεταβάλλει σημαντικά την έκθεση της σταβουδίνης.
διδανοσίνη (γαστροανθεκτικά καψάκια) 400 mg εφάπαξ δόση (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	διδανοσίνη (με τροφή) διδανοσίνη AUC ↓34% (↓40% ↓26%) διδανοσίνη C_{max} ↓36% (↓45% ↓26%) διδανοσίνη C_{min} ↑13% (↓9% ↑41%) Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης όταν χορηγήθηκε με γαστροανθεκτικά καψάκια διδανοσίνης, όμως η χορήγηση μαζί με τροφή μείωσε τις συγκεντρώσεις της διδανοσίνης.	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη (τενοφοβίρη ΔΦ) 300 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως) 300 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη φουμαρική είναι ισοδύναμα με 245 mg τενοφοβίρη δισοπροξίλη.	αταζαναβίρη AUC ↓25% (↓30% ↓19%) αταζαναβίρη C_{max} ↓21% (↓27% ↓14%) αταζαναβίρη C_{min} ↓40% (↓48% ↓32%) τενοφοβίρη: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%) Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης ΔΦ με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα. τενοφοβίρη: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55% Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ της αταζαναβίρης και της τενοφοβίρης ΔΦ είναι άγνωστος.	Η τενοφοβίρη ΔΦ ενδέχεται να μειώσει την AUC και τη C_{min} της αταζαναβίρης. Κατά τη συγχορήγηση με τενοφοβίρη ΔΦ, συνιστάται το EVOTAZ και η τενοφοβίρη ΔΦ 300 mg να χορηγούνται μαζί με τροφή. Η αταζαναβίρη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ενδέχεται να ενισχύσουν τις σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες, περιλαμβανομένων των νεφρικών διαταραχών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη δισοπροξίλη θα πρέπει να παρακολουθούνται για σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ανεπιθύμητες ενέργειες.
τενοφοβίρη αλαφεναμίδη 10 mg άπαξ ημερησίως/εμτρισιταβίνη 200 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως)	τενοφοβίρη αλαφεναμίδη AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%) τενοφοβίρη: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254% ↑293%)	Όταν συγχορηγείται η τενοφοβίρη αλαφεναμίδη/εμτρισιταβίνη και το EVOTAZ, η συνιστώμενη δόση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης/εμτρισιταβίνης είναι 10/200 mg άπαξ ημερησίως.
τενοφοβίρη αλαφεναμίδη 10 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως)	κομπισιστάτη: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C_{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C_{min} ↑35% (↑21% ↑51%) Η συγχορήγηση της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης στο πλάσμα. αταζαναβίρη: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)	Η συγχορήγηση του EVOTAZ και της τενοφοβίρης αλαφεναμίδης 25 mg για τη θεραπεία της λοίμωξης από HBV δεν συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
εφαβιρένζη 600 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	αταζαναβίρη αταζαναβίρη AUC ↓74% (↓78% ↓68%) αταζαναβίρη C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) αταζαναβίρη C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του EVOTAZ με εφαβιρένζη. Η εφαβιρένζη μειώνει τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της κομπισιστάτης στο πλάσμα.
εφαβιρένζη 600 mg εφάπαξ δόση (κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως)	εφαβιρένζη: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : Δεν έχει προσδιοριστεί. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ εφαβιρένζης και αταζαναβίρης, ή εφαβιρένζης και κομπισιστάτης CYP3A4 επαγόμενος από την εφαβιρένζη.	Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του EVOTAZ και ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.4).
ετραβιρίνη	Η συγχορήγηση της ετραβιρίνης και EVOTAZ αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι επαγωγή του CYP3A4 από την ετραβιρίνη.	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση του EVOTAZ με ετραβιρίνη διότι μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
νεβιραπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως) Μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με λοίμωξη HIV	νεβιραπίνη AUC ↑25% (↑17% ↑34%) νεβιραπίνη C_{max} ↑17% (↑9% ↑25%) νεβιραπίνη C_{min} ↑32% (↑22% ↑43%) αταζαναβίρη AUC ↓42% (↓52% ↓29%) αταζαναβίρη C_{max} ↓28% (↓40% ↓14%) αταζαναβίρη C_{min} ↓72% (↓80% ↓60%) Η συγχορήγηση της νεβιραπίνης με κομπισιστάτη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της κομπισιστάτης στο πλάσμα, ενώ οι συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η επαγωγή του CYP3A4 από τη νεβιραπίνη και στην η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με νεβιραπίνη δεν συνιστάται και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του EVOTAZ και ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη. Η συγχορήγηση της νεβιραπίνης και του EVOTAZ αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης στο πλάσμα, γεγονός που ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας που σχετίζεται με τη νεβιραπίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).
ριλπιβιρίνη	Το EVOTAZ αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με τη ριλπιβιρίνη μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης, καθώς η αναμενόμενη αύξηση των συγκεντρώσεων της ριλπιβιρίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
<i>Αναστολείς της Ενσωματάσης</i>		
ντολουτεγκραβίρη	Η συγχορήγηση με το EVOTAZ αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του EVOTAZ. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του UGT1A1 από την αταζαναβίρη.	Το EVOTAZ και η ντολουτεγκραβίρη μπορούν χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.
ραλτεγκραβίρη 400 mg δύο φορές ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg)	ραλτεγκραβίρη AUC ↑72% ραλτεγκραβίρη C_{max} ↑53% ραλτεγκραβίρη C_{12hr} ↑95% Ο μηχανισμός είναι η αναστολή του ενζύμου UGT1A1 από την αταζαναβίρη.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ραλτεγκραβίρης όταν συγχορηγείται με το EVOTAZ.
<i>Ανταγωνιστές CCR5</i>		
μαραβιρόκη	Η μαραβιρόκη αποτελεί υπόστρωμα του CYP3A και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα αυξάνεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A. Η μαραβιρόκη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Κατά τη συγχορήγηση της μαραβιρόκης με το EVOTAZ, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές ημερησίως. Για περισσότερες λεπτομέρειες, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της μαραβιρόκης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ANTIBIOTIKA		
κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	κλαριθρομυκίνη AUC ↑94% (↑75% ↑116%) κλαριθρομυκίνη C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) κλαριθρομυκίνη C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH κλαριθρομυκίνη 14-OH κλαριθρομυκίνη AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH κλαριθρομυκίνη C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH κλαριθρομυκίνη C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) αταζαναβίρη AUC ↑28% (↑16% ↑43%) αταζαναβίρη C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) αταζαναβίρη C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Η κλαριθρομυκίνη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης. Η έκθεση στην κλαριθρομυκίνη αναμένεται να αυξηθεί εάν συγχορηγηθεί με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη και την κλαριθρομυκίνη.	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών αντιβιοτικών.
ANTIΔΙΑΒΗΤΙΚΑ		
μετφορμίνη	Η κομπισιστάτη αναστέλλει αναστρέψιμα το MATE1 και οι συγκεντρώσεις της μετφορμίνης ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ.	Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν EVOTAZ.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ANTIMYKHHTIASIKA		
κετοконаζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης.	Απαιτείται προσοχή. Δεν υπάρχουν ειδικές δοσολογικές συστάσεις για τη συγχορήγηση του EVOTAZ με κετοконаζόλη ή ιτρακοναζόλη. Εάν απαιτείται συγχορήγηση, η ημερήσια δόση της κετοконаζόλης ή της ιτρακοναζόλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.
ιτρακοναζόλη	Η ιτρακοναζόλη, όπως και η κετοконаζόλη, είναι ισχυρός αναστολέας καθώς και υπόστρωμα του CYP3A4. Οι συγκεντρώσεις της κετοконаζόλης, της ιτρακοναζόλης και/ή της κομπισιστάτης ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση της κετοконаζόλης ή της ιτρακοναζόλης με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη, την κομπισιστάτη και την κετοконаζόλη ή την ιτρακοναζόλη.	
βορικοναζόλη	Η επίδραση είναι άγνωστη	Η βορικοναζόλη δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με το EVOTAZ εκτός εάν η αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης (βλέπε παράγραφο 4.4). Κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ ενδέχεται να χρειάζεται κλινική παρακολούθηση.
φλουκοναζόλη 200 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg και ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και της φλουκοναζόλης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά όταν συγχορηγήθηκε αταζαναβίρη/ριτοναβίρη με φλουκοναζόλη. Η συγκέντρωση της φλουκοναζόλης ενδέχεται να αυξηθεί εάν συγχορηγηθεί με κομπισιστάτη.	Κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ		
κολχικίνη	Οι συγκεντρώσεις της κολχικίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Το EVOTAZ δεν πρέπει να συγχορηγείται με κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστώμενη δοσολογία της κολχικίνης όταν συγχορηγείται με το EVOTAZ σε ασθενείς χωρίς νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία: συνιστάται μείωση της δόσης της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία εάν απαιτείται θεραπεία με EVOTAZ.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ		
ριφαμπουτίνη 150 mg δύο φορές την εβδομάδα (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	ριφαμπουτίνη AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* ριφαμπουτίνη C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)* ριφαμπουτίνη C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)* 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)* * Όταν συγκρίνεται με τη ριφαμπουτίνη 150 mg άπαξ ημερησίως μόνο. Σύνολο ριφαμπουτίνης και 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνης AUC ↑119% (↑78% ↑169%).	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με τη ριφαμπουτίνη δεν συνιστάται. Εάν απαιτείται χορήγηση του συνδυασμού, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες μέρες (για παράδειγμα Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Επιβάλλεται αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη ριφαμπουτίνη, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας, λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης στη ριφαμπουτίνη. Συνιστάται περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης στα 150 mg δύο φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες μέρες σε ασθενείς στους οποίους η δόση των 150 mg 3 φορές την εβδομάδα δεν είναι ανεκτή. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δόση των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα μπορεί να μην παρέχει τη βέλτιστη έκθεση στη ριφαμπουτίνη, οδηγώντας, κατά συνέπεια, σε κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στη ριφαμυκίνη και θεραπευτικής αποτυχίας. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες αναφορικά με την κατάλληλη αντιμετώπιση της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV.
ριφαμπουτίνη 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα/ελβιτεγκραβίρη 150 mg άπαξ ημερησίως/κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως	κομπισιστάτη: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66% ριφαμπουτίνη: AUC: ↔8% C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6% 25-O-δεσασκετυλο-ριφαμπουτίνη: AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394% Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	Η ριφαμπικίνη είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και έχει δείχθει ότι προκαλεί μείωση της AUC της αταζαναβίρης κατά 72%, που μπορεί να επιφέρει ιολογική αποτυχία και ανάπτυξη αντοχής. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συνίσταται στην επαγωγή του CYP3A4 από τη ριφαμπικίνη.	Η ριφαμπικίνη μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του EVOTAZ και ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη. Ο συνδυασμός της ριφαμπικίνης με το EVOTAZ αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ		
<i>Ανταγωνιστές υποδοχέων H₂</i>		
Χωρίς τενοφοβίρη		
φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως) σε ασθενείς με λοίμωξη HIV	αταζαναβίρη AUC ↓18% (↓25% ↑1%) αταζαναβίρη C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) αταζαναβίρη C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Για ασθενείς που δε λαμβάνουν τενοφοβίρη , η χορήγηση του EVOTAZ άπαξ ημερησίως μαζί με τροφή θα πρέπει να πραγματοποιείται ταυτόχρονα, και/ή τουλάχιστον 10 ώρες μετά από τη δόση του ανταγωνιστή των υποδοχέων H ₂ . Η δόση του ανταγωνιστή των υποδοχέων H ₂ δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μία δόση συγκρίσιμη των 20 mg φαμοτιδίνης δύο φορές ημερησίως.
Με τενοφοβίρη ΔΦ 300 mg άπαξ ημερησίως		
φαμοτιδίνη 20 mg δύο φορές ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg/τενοφοβίρη ΔΦ 300 mg άπαξ ημερησίως, ταυτόχρονη χορήγηση)	αταζαναβίρη AUC ↓10% (↓18% ↓2%) αταζαναβίρη C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) αταζαναβίρη C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η μείωση της διαλυτότητας της αταζαναβίρης, λόγω της αύξησης του ενδογαστρικού pH από τους αναστολείς H ₂ .	Σε ασθενείς που λαμβάνουν τενοφοβίρη ΔΦ , δεν συνιστάται η συγχορήγηση του EVOTAZ με ανταγωνιστές των υποδοχέων H ₂ .
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>		
ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως, 2 ώρες μετά την ομεπραζόλη)	αταζαναβίρη AUC ↓94% (↓95% ↓93%) αταζαναβίρη C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) αταζαναβίρη C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων δε συνιστάται.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως, 2 ώρες μετά την ομεπραζόλη)	αταζαναβίρη AUC ↓76% (↓78% ↓73%) αταζαναβίρη C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) αταζαναβίρη C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	
ομεπραζόλη 20 mg άπαξ ημερησίως το πρωί (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως το βράδυ, 12 ώρες μετά την ομεπραζόλη)	αταζαναβίρη AUC ↓42% (↓66% ↓25%) αταζαναβίρη C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) αταζαναβίρη C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η μείωση της διαλυτότητας της αταζαναβίρης καθώς το ενδογαστρικό pH αυξάνεται με τους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.	
Αντιόξινα		
αντιόξινα και φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ρυθμιστές του pH	Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα μπορεί να είναι συνέπεια του αυξημένου γαστρικού pH εφόσον αντιόξινα, συμπεριλαμβανομένων και φαρμακευτικών προϊόντων με ρυθμιστές pH, χορηγηθούν μαζί με το EVOTAZ.	Το EVOTAZ πρέπει να χορηγείται 2 ώρες πριν ή 1 ώρα μετά τα αντιόξινα ή τα φαρμακευτικά προϊόντα με ρυθμιστή του pH.
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΑΛΦΑ-1 ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
αλφουζοσίνη	Υπάρχει η πιθανότητα αύξησης των συγκεντρώσεων της αλφουζοσίνης που μπορεί να προκαλέσει υπόταση. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αλφουζοσίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ		
δαβιγατράνη	Η συγχορήγηση με EVOTAZ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της δαβιγατράνης στο πλάσμα με επιδράσεις παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται με άλλους ισχυρούς αναστολείς της P-gr. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συνίσταται στην αναστολή της P-gr από την κομπισιστάτη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του EVOTAZ με δαβιγατράνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
βαρφαρίνη	Η συγχορήγηση με το EVOTAZ είναι δυνατό να προκαλέσει αύξηση των συγκεντρώσεων της βαρφαρίνης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η συγχορήγηση με το EVOTAZ είναι δυνατό να προκαλέσει σοβαρή και/ή απειλητική για τη ζωή αιμορραγία εξαιτίας αύξησης της έκθεσης στη βαρφαρίνη και δεν έχει μελετηθεί. Συνιστάται παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR).
απιξαμπάνη εντοξαμπάνη ριβαροξαμπάνη	Η συγχορήγηση με EVOTAZ ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των συγκεντρώσεων των DOAC στο πλάσμα και να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 και/ή της P-gr από την κομπισιστάτη.	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση της απιξαμπάνης, της εντοξαμπάνης ή της ριβαροξαμπάνης με EVOTAZ.
ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
τικαγρελόρη	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με τικαγρελόρη ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων του αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A και/ή της P-gr από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του EVOTAZ με τικαγρελόρη αντενδείκνυται. Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (π.χ. πρασουγρέλη) (βλέπε παράγραφο 4.3).
κλοπιδογρέλη	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με κλοπιδογρέλη ενδέχεται να οδηγήσει σε πιθανή μείωση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης της κλοπιδογρέλης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του EVOTAZ με κλοπιδογρέλη δεν συνιστάται. Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (π.χ. πρασουγρέλη).
πρασουγρέλη	Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη. Η αντιαιμοπεταλιακή δράση αναμένεται να είναι επαρκής.	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της πρασουγρέλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ		
καρβαμαζεπίνη φαινοβαρβιτάλη φαινοτοΐνη	Αυτά τα αντιεπιληπτικά αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η επαγωγή του CYP3A από το αντιεπιληπτικό.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αυτά τα αντιεπιληπτικά αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΨΤΑΜΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
αστεμιζόλη τερφεναδίνη	Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αστεμιζόλη και τερφεναδίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ		
<i>Αντινεοπλασματικά</i>		
ιρινοτεκάνη	Η αταζαναβίρη αναστέλλει την UGT και μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης, οδηγώντας σε αυξημένες τοξικότητες της ιρινοτεκάνης.	Εάν συγχορηγηθεί EVOTAZ με ιρινοτεκάνη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ιρινοτεκάνη.
δασατινίμη νιλοτινίμη βινβλαστίνη βινκριστίνη	Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την κομπισιστάτη.	Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ οδηγώντας σε αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης ανεπιθύμητων συμβάντων που συνήθως σχετίζονται με αυτά τα αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα.
απαλουταμίδη	Ενδεχόμενη σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της αταζαναβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης του EVOTAZ και σε πιθανή αντοχή στην αταζαναβίρη ή σε άλλους αναστολείς της πρωτεάσης. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η επαγωγή του CYP3A4 από την απαλουταμίδη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με απαλουταμίδη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ενκοραφενίμπη ιβοσιδενίμπη	Πιθανή απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης του EVOTAZ, ανάπτυξη αντοχής και κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων όπως παράταση του διαστήματος QT. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η επαγωγή του CYP3A4 από την ενκοραφενίμπη ή την ιβοσιδενίμπη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με ενκοραφενίμπη ή ιβοσιδενίμπη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>		
κυκλοσπορίνη τακρόλιμους σιρόλιμους	Οι συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όταν συγχορηγούνται με το EVOTAZ.
ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ		
πιμοζίδη κουετιαπίνη λουρασιδόνη	Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Ο συνδυασμός της πιμοζίδης της κουετιαπίνης ή της λουρασιδόνης με το EVOTAZ αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ		
<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
δισοπυραμίδη φλεκαϊνίδα μεξιλετίνη προπαφαινόνη	Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η συγχορήγηση με το EVOTAZ είναι δυνατό να προκαλέσει σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαιτείται προσοχή και συνιστάται παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων εάν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με το EVOTAZ.
αμιωδαρόνη δρονεδαρόνη κινιδίνη συστηματικώς χορηγούμενη λιδοκαΐνη	Οι συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η αμιωδαρόνη, η δρονεδαρόνη, η κινιδίνη και η συστηματικώς χορηγούμενη λιδοκαΐνη έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη και αντενδείκνυνται λόγω της πιθανής αναστολής του CYP3A από το EVOTAZ (βλέπε παράγραφο 4.3).
διγοξίνη (0,5 mg εφάπαξ δόση)/κομπισιστάτη (150 mg πολλαπλές δόσεις)	Οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. διγοξίνη: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : δεν έχει προσδιοριστεί Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή της P-gp από την κομπισιστάτη.	Η μέγιστη συγκέντρωση της διγοξίνης αυξάνεται κατά τη συγχορήγηση με κομπισιστάτη. Κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ, απαιτείται τιτλοποίηση της δόσης της διγοξίνης και παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της διγοξίνης. Στην αρχή θα πρέπει να συνταγογραφείται η χαμηλότερη δόση της διγοξίνης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
<i>Αντιυπερτασικά</i>		
μετοπρολόλη τιμολόλη	Οι συγκεντρώσεις των βήτα αναστολέων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP2D6 από την κομπισιστάτη.	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ και ενδέχεται να χρειαστεί μείωση της δόσης του βήτα αναστολέα.
<i>Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου</i>		
βεπριδύλη	Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.	Η συγχορήγηση με βεπριδύλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
διλτιαζέμη 180 mg άπαξ ημερησίως (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	διλτιαζέμη AUC ↑125% (↑109% ↑141%) διλτιαζέμη C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) διλτιαζέμη C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) δεσακετυλο-διλτιαζέμη AUC ↑165% (↑145% ↑187%) δεσακετυλο-διλτιαζέμη C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) δεσακετυλο-διλτιαζέμη C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης. Υπήρξε μια αύξηση στο μέγιστο διάστημα PR σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με αταζαναβίρη. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η έκθεση στη διλτιαζέμη και στο μεταβολίτη της, τη δεσακετυλο-διλτιαζέμη, αυξάνεται όταν η διλτιαζέμη συγχορηγείται με την αταζαναβίρη, η οποία αποτελεί συστατικό του EVOTAZ. Στην αρχή θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της διλτιαζέμης κατά 50%, ενώ συνιστάται παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
αμλοδιπίνη φελοδιπίνη νικαρδιπίνη νιφεδιπίνη βεραπαμίλη	Οι συγκεντρώσεις αυτών των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Απαιτείται προσοχή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο τιτλοποίησης της δόσης των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου. Συνιστάται παρακολούθηση με ηλεκτροκαρδιογράφημα. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων συμβάντων όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα συγχορηγούνται με το EVOTAZ.
<i>Ανταγωνιστές των Υποδοχέων της Ενδοθηλίνης</i>		
μποξεντάνη	Η συγχορήγηση της μποξεντάνης με κομπισιστάτη ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων της κομπισιστάτης στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η επαγωγή του CYP3A4 από την μποξεντάνη.	Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης στο πλάσμα ενδέχεται να μειωθούν εξαιτίας της μείωσης των συγκεντρώσεων της κομπισιστάτης στο πλάσμα, γεγονός που ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξη ανοχής. Η συγχορήγηση δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
υποδοχέας ανταγωνιστής της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) ελαγολίξη	↓αταζαναβίρη ↓κομπισιστάτη ↑ελαγολίξη Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναμενόμενη αύξηση στην έκθεση στην ελαγολίξη παρουσία αναστολής του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη.	Οι συγκεντρώσεις αταζαναβίρης και/ή κομπισιστάτης στο πλάσμα ενδέχεται να μειωθούν όταν η ελαγολίξη χορηγείται με EVOTAZ. Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση ελαγολίξης 200 mg δύο φορές ημερησίως με EVOTAZ για περισσότερο από 1 μήνα λόγω πιθανού κινδύνου ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως απώλεια οστικής μάζας και αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών. Περιορισμός της ταυτόχρονης χρήσης 150 mg ελαγολίξης άπαξ ημερησίως με EVOTAZ έως 6 μήνες. Επιπλέον, παρακολούθηση των ιολογικών ανταποκρίσεων λόγω της πιθανής μείωσης στην έκθεση σε αταζαναβίρη/κομπισιστάτη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
δεξαμεθαζόνη και άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A	Η συγχορήγηση με δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοστεροειδή (όλες οι οδοί χορήγησης) που επάγουν το CYP3A ενδέχεται να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης του EVOTAZ και ανάπτυξη αντοχής στην αταζαναβίρη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η επαγωγή του CYP3A4 από τη δεξαμεθαζόνη και η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη.	Η συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A, ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Θα πρέπει να εξετάζεται το πιθανό όφελος από τη θεραπεία έναντι του κινδύνου συστηματικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή. Για τη συγχορήγηση διαδερμικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών τα οποία είναι ευαίσθητα στην αναστολή του CYP3A4, συμβουλευτείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του κορτικοστεροειδούς για τις συνθήκες ή τις χρήσεις που αυξάνουν τη συστηματική απορρόφησή του.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (περιλαμβάνεται η βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη).	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί με οποιοδήποτε από τα συστατικά του EVOTAZ. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ, με αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό.	Η ταυτόχρονη χρήση του EVOTAZ με κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. με προπιονική φλουτικαζόνη ή με άλλα εισπνεόμενα ή ρινικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή) ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών που μεταβολίζονται από το CYP3A, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις από τα κορτικοστεροειδή. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών, τα οποία εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. χρήση εισπνεόμενης ή ρινικώς χορηγούμενης βεκλομεθαζόνης, ιδιαίτερα σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης.
αναστολείς κινάσης φοσταματινίμης	↑R406 ενεργός μεταβολίτης της φοσταματινίμης Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη.	Η ταυτόχρονη χρήση φοσταματινίμης με EVOTAZ ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα του R406, του ενεργού μεταβολίτη της φοσταματινίμης. Παρακολούθηση για τοξικότητα από την έκθεση στο R406 που οδηγεί σε ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με τη δόση, όπως ηπατοτοξικότητα και ουδετεροπενία. Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης φοσταματινίμης.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ		
<i>Άλλα αντικαταθλιπτικά:</i>		
τραζοδόνη	Οι συγκεντρώσεις της τραζοδόνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Εάν η τραζοδόνη συγχορηγείται με το EVOTAZ, ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης χαμηλότερης δόσης τραζοδόνης.
ΣΤΥΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ		
<i>Αναστολείς PDE5</i>		
σιλδεναφίλη ταδαλαφίλη βαρδεναφίλη αβαναφίλη	Η σιλδεναφίλη, η ταδαλαφίλη και η βαρδεναφίλη μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με EVOTAZ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων των αναστολέων της PDE5 και σε αύξηση των οφειλόμενων στην PDE5 ανεπιθύμητων συμβάντων, περιλαμβανομένων της υπότασης, των οπτικών μεταβολών και του πριαπισμού. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για αυτές τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν χρησιμοποιούν αναστολείς της PDE5 για τη στυτική δυσλειτουργία μαζί με EVOTAZ (βλέπε παράγραφο 4.4). Όταν χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας και συγχορηγούνται με το EVOTAZ, η σιλδεναφίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε μειωμένες δόσεις των 25 mg κάθε 48 ώρες, η ταδαλαφίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε μειωμένες δόσεις των 10 mg κάθε 72 ώρες και η βαρδεναφίλη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε μειωμένες δόσεις που δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 2,5 mg κάθε 72 ώρες. Η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να είναι αυξημένη. Ο συνδυασμός της αβαναφίλης με το EVOTAZ αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Επίσης βλέπε ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ σε αυτόν τον πίνακα για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συγχορήγηση του EVOTAZ με σιλδεναφίλη.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ		
Υπερικό το διάτρητο (St. John's wort) (<i>Hypericum perforatum</i>)	Η ταυτόχρονη χρήση υπερικού του διατρητού με EVOTAZ μπορεί να αναμένεται ότι θα προκαλέσει σημαντική μείωση των επιπέδων της κομπισιστάτης και της αταζαναβίρης στο πλάσμα. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται σε επαγωγή του CYP3A4. Υπάρχει κίνδυνος απώλειας της θεραπευτικής δράσης και ανάπτυξης αντοχής στην αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.3).	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με προϊόντα που περιέχουν υπερικό το διάτρητο αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ		
προγεστίνη/οιστρογόνο	Οι συγκεντρώσεις της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορεθινδρόνης αυξάνονται όταν ένα από στόματος λαμβανόμενο αντισυλληπτικό που περιέχει συνδυασμό αυτών των παραγόντων συγχορηγείται με αταζαναβίρη. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του μεταβολισμού από την αταζαναβίρη. Τα αποτελέσματα της συγχορήγησης του EVOTAZ στην προγεστίνη και στο οιστρογόνο είναι άγνωστα.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει να αποφεύγεται. Συνιστάται η χρήση μίας εναλλακτικής (μη ορμονικής) αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης.
δροσπιρενόνη/αιθινυλοιστραδιόλη 3 mg/0,02 mg εφάπαξ δόση (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως)	δροσπιρενόνη AUC: ↑ 130% δροσπιρενόνη C _{max} : ↔ δροσπιρενόνη C _{min} : Δεν έχει υπολογιστεί αιθινυλοιστραδιόλη AUC: ↔ αιθινυλοιστραδιόλη C _{max} : ↔ αιθινυλοιστραδιόλη C _{min} : Δεν έχει υπολογιστεί	Οι συγκεντρώσεις της δροσπιρενόνης στο πλάσμα αυξάνονται μετά τη συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη. Κατά τη συγχορήγηση δροσπιρενόνης/αιθινυλοιστραδιόλης με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της πιθανότητας εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ		
λομιταπίδη	Η συγχορήγηση της λομιταπίδης με οποιοδήποτε από τα συστατικά του EVOTAZ δεν έχει μελετηθεί. Η λομιταπίδη είναι ισχυρά εξαρτώμενη από το CYP3A4 για το μεταβολισμό της και η συγχορήγηση με το EVOTAZ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της λομιταπίδης.	Υπάρχει πιθανότητα για κίνδυνο σημαντικής αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών και ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με τις αυξημένες συγκεντρώσεις λομιταπίδης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση της λομιταπίδης με EVOTAZ αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA</i>		
σιμβαστατίνη λοβαστατίνη	Η σιμβαστατίνη και η λοβαστατίνη είναι ισχυρά εξαρτώμενες από το CYP3A4 για το μεταβολισμό τους και η συγχορήγηση με το EVOTAZ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων.	Η συγχορήγηση σιμβαστατίνης ή λοβαστατίνης με EVOTAZ αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας περιλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.3).
ατορβαστατίνη 10 mg εφάπαξ δόση (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως)	ατορβαστατίνη AUC: ↑ 822% ατορβαστατίνη C_{max}: ↑ 1785% ατορβαστατίνη C_{min}: Δεν έχει υπολογιστεί αταζαναβίρη AUC ↓5% αταζαναβίρη C_{max} ↓7% αταζαναβίρη C_{min} ↓10%	Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα αυξάνονται κατά τη συγχορήγηση με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη. Η συγχορήγηση της ατορβαστατίνης με EVOTAZ δεν συνιστάται.
πραβαστατίνη φλουβαστατίνη πιταβαστατίνη	Αν και δεν έχει μελετηθεί, υπάρχει η πιθανότητα για αύξηση στην έκθεση πραβαστατίνης ή φλουβαστατίνης όταν συγχορηγούνται με αναστολείς της πρωτεάσης. Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2C9. Οι συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ.	Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ροσουβαστατίνη (10 mg εφάπαξ δόση) (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως)	ροσουβαστατίνη AUC: ↑ 242% ροσουβαστατίνη C _{max} : ↑ 958% ροσουβαστατίνη C _{min} : Δεν έχει υπολογιστεί αταζαναβίρη AUC: ↔ αταζαναβίρη C _{max} : ↔ αταζαναβίρη C _{min} : ↑ 6%	Οι συγκεντρώσεις της ροσουβαστατίνης στο πλάσμα αυξάνονται κατά τη συγχορήγηση με αταζαναβίρη/κομπισιστάτη. Σε περίπτωση που η συγχορήγηση είναι απαραίτητη, η δόση της ροσουβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως, ενώ συνιστάται κλινική παρακολούθηση για την ασφάλεια (π.χ., μυοπάθεια).
ΕΙΣΠΗΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ		
σαλμετερόλη	Η συγχορήγηση με EVOTAZ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων της σαλμετερόλης και αύξηση των οφειλομένων στην σαλμετερόλη ανεπιθύμητων συμβάντων. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Η συγχορήγηση της σαλμετερόλης με EVOTAZ δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΕΡΥΣΙΒΩΔΟΥΣ ΟΛΥΡΑΣ		
διϋδροεργοταμίνη εργομετρίνη εργοταμίνη μεθυλεργονοβίνη	Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με αυτά τα παράγωγα της ερυσιβώδους ολύρας αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ		
περφαιναζίνη ρισπεριδόνη θειοριδαζίνη	Η συγχορήγηση νευροληπτικών με το EVOTAZ ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης των νευροληπτικών στο πλάσμα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συνίσταται στην αναστολή του CYP3A4 και/ή του CYP2D6 από την αταζαναβίρη και/ή την κομπισιστάτη.	Ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης των νευροληπτικών που μεταβολίζονται από το CYP3A ή το CYP2D6 όταν συγχορηγούνται με το EVOTAZ.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΟΠΙΟΕΙΔΗ		
βουπρενορφίνη, άπαξ ημερησίως, σταθερή δόση συντήρησης (αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως)	βουπρενορφίνη AUC ↑67% βουπρενορφίνη C_{max} ↑37% βουπρενορφίνη C_{min} ↑69% νορβουπρενορφίνη AUC ↑105% νορβουπρενορφίνη C_{max} ↑61% νορβουπρενορφίνη C_{min} ↑101% Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συνίσταται στην αναστολή του CYP3A4 και του UGT1A1 από την αταζαναβίρη. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης δεν επηρεάστηκαν σημαντικά.	Η συγχορήγηση επιβάλλει κλινική παρακολούθηση για καταστολή και επιδράσεις στη γνωστική λειτουργικότητα. Μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της βουπρενορφίνης.
βουπρενορφίνη/ναλοξόνη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη	βουπρενορφίνη AUC: ↑35% βουπρενορφίνη C_{max}: ↔66% βουπρενορφίνη C_{min}: ↑66% ναλοξόνη AUC: ↓28% ναλοξόνη C_{max}: ↓28% Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συνίσταται στην αναστολή του CYP3A4 από την κομπισιστάτη.	
μεθαδόνη, σταθερή δόση συντήρησης (αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως)	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης κατά τη συγχορήγηση με αταζαναβίρη. Δεδομένου ότι η κομπισιστάτη έχει αποδειχθεί ότι δεν επηρεάζει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις εάν η μεθαδόνη συγχορηγηθεί με το EVOTAZ.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας όταν η μεθαδόνη συγχορηγείται με EVOTAZ.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ		
<i>Αναστολείς PDE5</i>		
σιλденаφίλη	Η συγχορήγηση με EVOTAZ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων του αναστολέα της PDE5 και αύξηση των οφειλομένων στον αναστολέα της PDE5 ανεπιθύμητων συμβάντων. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη.	Δεν έχει βρεθεί μία ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλденаφίλης, όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, σε συνδυασμό με EVOTAZ. Η σιλденаφίλη αντενδείκνυται όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ		
μιδαζολάμη τριαζολάμη	Η μιδαζολάμη και η τριαζολάμη μεταβολίζονται εκτενώς από το CYP3A4. Η συγχορήγηση με EVOTAZ μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση στη συγκέντρωση αυτών των βενζοδιαζεπινών. Με βάση τα στοιχεία για άλλους αναστολείς του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα αναμένεται να είναι σημαντικά υψηλότερες όταν η μιδαζολάμη χορηγείται από στόματος. Δεδομένα από την ταυτόχρονη χρήση παρεντερικώς χορηγούμενης μιδαζολάμης με άλλους αναστολείς της πρωτεάσης υποδεικνύουν μια πιθανή αύξηση των επιπέδων μιδαζολάμης στο πλάσμα κατά 3-4 φορές.	Το EVOTAZ δεν πρέπει να συγχορηγείται με τριαζολάμη ή από στόματος χορηγούμενη μιδαζολάμη (βλέπε παράγραφο 4.3), ενώ απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση του EVOTAZ με παρεντερικώς χορηγούμενη μιδαζολάμη. Σε περίπτωση που το EVOTAZ συγχορηγείται με παρεντερικώς λαμβανόμενη μιδαζολάμη, η χορήγηση πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή παρόμοιο περιβάλλον, που διασφαλίζει στενή κλινική παρακολούθηση και ιατρική διαχείριση σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής ή/και παρατεταμένης καταστολής. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μιδαζολάμης, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται περισσότερες της μιας δόσεις.

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτική κατηγορία	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις για τη συγχορήγηση
βουσπιρόνη κλοραζεπάτη διαζεπάμη εσταζολάμη φλουραζεπάμη ζολπιδέμη	Οι συγκεντρώσεις αυτών των ηρεμιστικών/υπνωτικών ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη συγχορήγηση με το EVOTAZ. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης είναι η αναστολή του CYP3A4 από την κομπισιστάτη.	Για αυτά τα ηρεμιστικά/υπνωτικά, ενδέχεται να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης και συνιστάται παρακολούθηση της συγκέντρωσης.
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ		
σισαπρίδη	Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη.	Η συγχορήγηση του EVOTAZ με σισαπρίδη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το EVOTAZ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και δεν θα πρέπει να ξεκινάει η χορήγησή του σε έγκυες ασθενείς. Συνιστάται ένα εναλλακτικό σχήμα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Αυτό οφείλεται στις σημαντικά χαμηλότερες εκθέσεις στην κομπισιστάτη και κατά συνέπεια στις χαμηλότερες εκθέσεις στους συγχορηγούμενους αντιρετροϊκούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αταζαναβίρης, κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου, σε σύγκριση με τη μεταγεννητική περίοδο.

Οι μελέτες σε ζώα με EVOTAZ είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Η αταζαναβίρη, ένα δραστικό συστατικό του EVOTAZ, έχει ανιχνευθεί στο ανθρώπινο γάλα. Είναι άγνωστο εάν η κομπισιστάτη/μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση των μεταβολιτών της κομπισιστάτης στο γάλα. Δεδομένου του κινδύνου μετάδοσης του HIV και της πιθανότητας εκδήλωσης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη, θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες να μη θηλάζουν εάν λαμβάνουν EVOTAZ.

Γονιμότητα

Οι επίδραση του EVOTAZ στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει μελετηθεί. Σε μία μη κλινική μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη τροποποίησε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επίδραση στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν διατίθενται δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της κομπισιστάτης στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιδράσεις της κομπισιστάτης στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το EVOTAZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Μπορεί να εμφανιστεί ζάλη μετά τη χορήγηση σχημάτων που περιέχουν αταζαναβίρη και κομπισιστάτη (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του EVOTAZ βασίζεται σε διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν με αταζαναβίρη, αταζαναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη ή με ριτοναβίρη, καθώς και σε μετεγκριτικά δεδομένα.

Καθώς το EVOTAZ περιέχει αταζαναβίρη και κομπισιστάτη, μπορεί να αναμένεται η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με καθένα από τα επιμέρους συστατικά.

Σε μία Φάσης III μελέτη (GS-US-216-0114) οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα της ενισχυμένης με κομπισιστάτη αταζαναβίρης σχετίζονταν με αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης (βλέπε Πίνακα 2).

Σε δύο ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες οι συμμετέχοντες έλαβαν αταζαναβίρη μόνο (400 mg άπαξ ημερησίως) ή αταζαναβίρη (300 mg ημερησίως) ενισχυμένη με ριτοναβίρη (100 mg ημερησίως), οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, διάρροια και ίκτερος. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο ίκτερος αναφέρθηκε εντός μερικών ημερών έως μερικών μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Χρόνια νεφρική νόσος σε ασθενείς με λοίμωξη HIV που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αταζαναβίρη, με ή χωρίς ριτοναβίρη, έχει αναφερθεί κατά τα διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Περιληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
όχι συχνές	υπερευαισθησία
<i>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</i>	
συχνές	αυξημένη όρεξη
όχι συχνές	μειωμένο σωματικό βάρος, αύξηση σωματικού βάρους, ανορεξία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
συχνές	αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
όχι συχνές	κατάθλιψη, διαταραχή ύπνου, αποπροσανατολισμός, άγχος
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
συχνές	κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, δυσγευσία
όχι συχνές	περιφερική νευροπάθεια, συγκοπή, αμνησία

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
<i>Διαταραχές του οφθαλμού</i>	
πολύ συχνές	ίκτηρος των οφθαλμών
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	πολύμορφη ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου ^α
σπάνιες	παράταση QTc ^α , οίδημα, αίσθημα παλμών
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	
όχι συχνές	υπέρταση
<i>Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου</i>	
όχι συχνές	δύσπνοια
<i>Γαστρεντερικές διαταραχές</i>	
πολύ συχνές	ναυτία
συχνές	έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, μετεωρισμός, ξηροστομία
όχι συχνές	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα
<i>Ηπατοχολικές διαταραχές</i>	
πολύ συχνές	ίκτηρος
συχνές	υπερχολερυθριναιμία
όχι συχνές	ηπατίτιδα, χολολιθίαση ^α , χολόσταση ^α
σπάνιες	ηπατοσπληνομεγαλία, χολοκυτίτιδα ^α
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
συχνές	εξάνθημα
όχι συχνές	κνησμός, πολύμορφο ερύθημα ^{α,β} , τοξικό εξάνθημα δέρματος ^{α,β} , σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ^{α,β} , αγγειοοίδημα ^α , κνίδωση, αλωπεκία
σπάνιες	σύνδρομο Stevens-Johnson ^{α,β} , φλυκταινώδες εξάνθημα, έκζεμα, αγγειοδιαστολή
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
όχι συχνές	μυαλγία, μυϊκή ατροφία, αρθραλγία
σπάνιες	μυοπάθεια
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
όχι συχνές	νεφρολιθίαση ^α , αιματουρία, πρωτεϊνουρία, συχνουρία, διάμεση νεφρίτιδα, χρόνια νεφρική νόσος ^α
σπάνιες	άλγος νεφρού
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
όχι συχνές	γυναιομαστία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέσηχορήγησης</i>	
συχνές	κόπωση
όχι συχνές	πυρεξία, εξασθένιση, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
σπάνιες	διαταραχή βადίσης

^α Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαπιστώθηκαν κατά τη μετεγκριτική παρακολούθηση, όμως, οι συχνότητες εκτιμήθηκαν από έναν στατιστικό υπολογισμό βασισμένο στον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν σε αταξαναβίρη (με και χωρίς ριτοναβίρη) σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες και άλλες διαθέσιμες κλινικές δοκιμές (n = 2.321).

^β Βλέπε παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών για περισσότερες λεπτομέρειες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και αυτοάνοσες διαταραχές

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), ενδέχεται να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτού είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολικές παράμετροι

Το βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων αίματος και της γλυκόζης μπορεί να αυξηθούν κατά τη διάρκεια αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εξάνθημα και σχετιζόμενα σύνδρομα

Τα εξανθήματα είναι συνήθως ήπια έως μέτρια κηλιδοβλατιδώδη δερματικά εξανθήματα που εμφανίζονται μέσα στις 3 πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας με αταζαναβίρη.

Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα και σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχουν αναφερθεί με τη χρήση της αταζαναβίρης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κομπισιστάτη, ένα από τα συστατικά του EVOTAZ, έχει καταδειχθεί ότι μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής απέκκρισης της κρεατινίνης. Η αύξηση της τιμής της κρεατινίνης ορού από την έναρξη που οφείλεται αποκλειστικά στην ανασταλτική επίδραση της κομπισιστάτης γενικά δεν υπερβαίνει τα 0,4 mg/dL.

Στη μελέτη GS-US-216-0114, μειώσεις στην εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης παρατηρήθηκαν πρώιμα κατά τη θεραπεία με κομπισιστάτη και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκαν. Η μέση ($\pm$ SD) μεταβολή στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) με βάση τη μέθοδο Cockcroft-Gault μετά από 144 εβδομάδες θεραπείας ήταν $-15,1 \pm 16,5$ mL/min στην ομάδα της ενισχυμένης με κομπισιστάτη αταζαναβίρης συν συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης ΔΦ και $-8,0 \pm 16,8$ mL/min στην ομάδα της ενισχυμένης με ριτοναβίρη αταζαναβίρης συν συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης ΔΦ.

Επιδράσεις στο ήπαρ

Στη μελέτη GSUS2160114,, κατά τη διάρκεια των 144 εβδομάδων θεραπείας, η υπερχολερρυθριναιμία ($> 1 \times$ ULN) ήταν συχνή: 97,7% στην ομάδα της ενισχυμένης με κομπισιστάτη αταζαναβίρης συν συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης ΔΦ και 97,4% στην ομάδα της ενισχυμένης με ριτοναβίρη αταζαναβίρης συν συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και φουμαρικής τενοφοβίρης δισοπροξίλης. Ωστόσο, ένα υψηλότερο ποσοστό ατόμων στην ομάδα της ενισχυμένης με κομπισιστάτη αταζαναβίρης είχε αυξήσεις στην ολική χολερρυθρίνη $> 2 \times$ ULN σε σύγκριση με τα άτομα της ενισχυμένης με ριτοναβίρη αταζαναβίρης (88,0% έναντι 80,9%). Τα ποσοστά διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης λόγω σχετιζόμενων με τη χολερρυθρίνη ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν χαμηλά και παρόμοια και στις δύο ομάδες (4,9% στην ομάδα της ενίσχυσης με κομπισιστάτη και 4,0% στην ομάδα της ενίσχυσης με ριτοναβίρη). Καταγράφηκε αύξηση $> 3 \times$ ULN στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση στο 12,8% των ατόμων στην ομάδα της ενίσχυσης με κομπισιστάτη και στο 9,0% των ατόμων στην ομάδα της ενίσχυσης με ριτοναβίρη.

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Η πιο συχνά αναφερθείσα εργαστηριακή ανωμαλία σε ασθενείς που λαμβάνουν δοσολογικά σχήματα που περιέχουν αταζαναβίρη και έναν ή περισσότερους NRTI ήταν αυξημένη ολική χολερυθρίνη, η οποία αναφέρθηκε κατά κύριο λόγο ως αυξημένη έμμεση [μη συζευγμένη] χολερυθρίνη (87% Βαθμού 1, 2, 3 ή 4). Αύξηση Βαθμού 3 ή 4 της ολικής χολερυθρίνης σημειώθηκε στο 37% (6% Βαθμού 4). Μεταξύ των ασθενών με προηγούμενη θεραπεία, στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως, για διάμεση περίοδο 95 εβδομάδων, το 53% παρουσίασαν αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4. Μεταξύ των ασθενών χωρίς προηγούμενη θεραπεία στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως με 100 mg ριτοναβίρης άπαξ ημερησίως για διάμεση περίοδο 96 εβδομάδων, το 48% παρουσίασαν αύξηση ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Άλλες χαρακτηριστικές κλινικές εργαστηριακές ανωμαλίες (Βαθμού 3 ή 4) που αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών που ελάμβαναν δοσολογικά σχήματα που περιελάμβαναν αταζαναβίρη και έναν ή περισσότερους NRTI περιλαμβάνουν: αυξημένη κινάση της κρεατίνης (7%), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/γλουταμική-πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (ALT/SGPT) (5%), χαμηλά ουδετερόφιλα (5%), αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση/γλουταμική-οξαλοξική αμινοτρανσφεράση ορού (AST/SGOT) (3%), και αυξημένη λιπάση (3%).

Στο δύο τοις εκατό των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη παρουσιάστηκαν ταυτόχρονα αυξήσεις των ALT/AST Βαθμού 3-4 και της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού 3-4.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως <12 ετών

Σε κλινικές μελέτες, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως κάτω των 18 ετών υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αταζαναβίρη για μία μέση περίοδο 115 εβδομάδων. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτές τις μελέτες ήταν συνολικά συγκρίσιμο με αυτό των ενηλίκων. Στους παιδιατρικούς ασθενείς αναφέρθηκε ασυμπτωματικός κολποκοιλιακός αποκλεισμός τόσο πρώτου βαθμού (23%) όσο και δευτέρου βαθμού (1%). Η πιο συχνά αναφερόμενη εργαστηριακή ανωμαλία σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν αταζαναβίρη ήταν η αύξηση της ολικής χολερυθρίνης ($\geq 2,6 \times \text{ULN}$, Βαθμού 3-4) που εμφανίστηκε στο 45% των ασθενών.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με σωματικό βάρος άνω των 35 kg

Η ασφάλεια της αταζαναβίρης χορηγούμενης με κομπισιστάτη συν δύο NRTI (N = 14) αξιολογήθηκε σε ιολογικά κατεσταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 ηλικίας 12 έως < 18 ετών για μία περίοδο 48 εβδομάδων σε μία ανοικτή κλινική μελέτη (GS-US-216-0128). Σε αυτή τη μελέτη, το προφίλ ασφαλείας της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης ήταν παρόμοιο με το προφίλ σε ενήλικες.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ηπατίτιδας B και/ή ηπατίτιδας C

Οι ασθενείς με συνοδό ηπατίτιδα B και/ή C ήταν πιο πιθανό να έχουν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες κατά την έναρξη της θεραπείας από αυτούς χωρίς χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Καμιά διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη συχνότητα των αυξήσεων της χολερυθρίνης μεταξύ αυτών των ασθενών και εκείνων χωρίς ιογενή ηπατίτιδα. Η συχνότητα της εμφανιζόμενης κατά τη θεραπεία ηπατίτιδας ή αυξήσεων των τρανσαμινασών στους ασθενείς με συνοδό λοίμωξη ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της αταζαναβίρης και των θεραπευτικών σχημάτων σύγκρισης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με χρόνια συνοδό λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή της ηπατίτιδας C:

Στη μελέτη GS-US-216-0114, 3.6% των συμμετεχόντων ήταν θετικοί στο επιφανειακό αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας B και το 5.3% ήταν οροθετικοί στον ιό της ηπατίτιδας C. Οι συμμετέχοντες με σημαντικές ανωμαλίες στις τιμές των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας σε γενικές γραμμές είχαν μη φυσιολογικές αρχικές τιμές τρανσαμινασών (AST ή ALT), υποκείμενη χρόνια ή οξεία συνοδό λοίμωξη ηπατίτιδας B ή C, ελάμβαναν ταυτόχρονα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ., ισονιαζίδη) ή είχαν ιατρικό ιστορικό αλκοολισμού ή κατάχρησης αλκοόλ.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία με οξεία λήψη υπερβολικής δόσης του EVOTAZ σε ανθρώπους είναι περιορισμένη.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με EVOTAZ. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας του EVOTAZ, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για ενδείξεις τοξικότητας. Η αντιμετώπιση θα πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και του ΗΚΓ, καθώς και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου ότι η αταζαναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται εκτεταμένα από το ήπαρ και συνδέονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες, η διύλιση είναι απίθανο να είναι ωφέλιμη στην απομάκρυνση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε σημαντικό βαθμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικα για συστηματική χρήση, αντι-ικα για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του HIV, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR15

Μηχανισμός δράσης

Το EVOTAZ είναι ένας συνδυασμός σταθερών δόσεων της αντι-ικής φαρμακευτικής αγωγής αταζαναβίρη και του φαρμακοκινητικού ενισχυτή κομπισιστάτη.

Αταζαναβίρη

Η αταζαναβίρη είναι ένας αναστολέας της πρωτεάσης (PI) του αζαπεπτιδίου του HIV-1. Η χημική ένωση αναστέλλει εκλεκτικά την επεξεργασία των ιικών Gag-Pol πρωτεϊνών στα προσβεβλημένα από τον HIV-1 κύτταρα, εμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό ώριμων σωματίων του ιού και την προσβολή άλλων κυττάρων.

Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας του κυτοχρώματος P450 της υποοικογένειας CYP3A βάσει μηχανισμού. Η αναστολή του μεσολαβούμενου από το CYP3A μεταβολισμού από την κομπισιστάτη ενισχύει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A, όπως η αταζαναβίρη, τα οποία έχουν περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα και σύντομη ημίσεια ζωή λόγω του εξαρτώμενου από το CYP3A μεταβολισμού.

Αντι-ική δραστηριότητα *in vitro*

Αταζαναβίρη

Η αταζαναβίρη εμφανίζει αντι-HIV-1 (συμπεριλαμβανομένων όλων των κλάδων που εξετάστηκαν) και αντι-HIV-2 δραστηριότητα σε κυτταρική καλλιέργεια.

Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη δεν έχει αντι-ική δραστηριότητα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επίδραση της κομπισιστάτης στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης

Η αντιρετροϊκή δράση του EVOTAZ οφείλεται στο συστατικό της αταζαναβίρης. Η δράση της κομπισιστάτης ως φαρμακοκινητικού ενισχυτή της αταζαναβίρης έχει καταδειχθεί σε φαρμακοκινητικές δοκιμές. Σε αυτές τις φαρμακοκινητικές δοκιμές, η έκθεση στην αταζαναβίρη 300 mg ενισχυμένη με κομπισιστάτη 150 mg ήταν σε συμφωνία με αυτή που παρατηρείται κατά την ενίσχυση με ριτοναβίρη 100 mg. Το EVOTAZ είναι βιοϊσοδύναμο με την αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως συγχωρηγούμενων ως ξεχωριστών παραγόντων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με λοίμωξη HIV-1

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αταζαναβίρης με κομπισιστάτη σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 αξιολογήθηκαν στην τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα, φάσης 3 μελέτη GS-US-216-0114 σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1, με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης στην έναρξη της μελέτης μεγαλύτερη από 70 mL/min, οι οποίοι ήταν πρωτοθεραπευόμενοι (n = 692).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε αταζαναβίρη 300 mg με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως είτε αταζαναβίρη 300 mg με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως, το καθένα χορηγούμενο με σταθερό βασικό σχήμα που περιείχε τενοφοβίρη ΔΦ 300 mg και εμτρισιταβίνη 200 mg σε μορφή δισκίου συνδυασμού σταθερών δόσεων. Η διαστρωμάτωση στην τυχαιοποίηση έγινε με βάση το επίπεδο του HIV-1 RNA κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση (≤ 100.000 αντίγραφα/mL ή > 100.000 αντίγραφα/mL). Και στα δύο σκέλη θεραπείας αξιολογήθηκε το ποσοστό της ιολογικής ανταπόκρισης, η οποία ορίστηκε ως επίτευξη μη ανιχνεύσιμου ιικού φορτίου (< 50 HIV-1 RNA αντίγραφα/mL). Οι ιοί ήταν γνωστό ότι ήταν ευαίσθητοι στην αταζαναβίρη, την εμτρισιταβίνη και τη τενοφοβίρη ΔΦ κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες της αταζαναβίρης με κομπισιστάτη και της αταζαναβίρης με ριτοναβίρη. Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 36 έτη (εύρος: 19-70). Η διάμεση τιμή του HIV-1 RNA στο πλάσμα στην έναρξη της μελέτης ήταν $4,81 \log_{10}$ αντίγραφα/mL (εύρος: 3,21-6,44). Ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4⁺ στην έναρξη της μελέτης ήταν 352 κύτταρα/mm³ (εύρος: 1-1455) και το 16,9% των συμμετεχόντων είχαν αριθμούς κυττάρων CD4⁺ ≤ 200 κύτταρα/mm³. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με ιικό φορτίο > 100.000 αντίγραφα/mL στην έναρξη της μελέτης ήταν 39,7%. Οι εκβάσεις της θεραπείας τις Εβδομάδες 48 και 144 για τη μελέτη GS-US-216-0114 παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Ιολογική έκβαση της τυχαιοποιημένης θεραπείας της μελέτης GS-US-216-0114 τις Εβδομάδες 48^α και 144^β

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	Αταζαναβίρη με κομπισιστάτη ^{στ} (n = 344)	Αταζαναβίρη με ριτοναβίρη ^{στ} (n = 348)	Αταζαναβίρη με κομπισιστάτη ^{στ} (n = 344)	Αταζαναβίρη με ριτοναβίρη ^{στ} (n = 348)
Ιολογική επιτυχία HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	85%	87%	72%	74%
Διαφορά θεραπείας	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	

	Εβδομάδα 48		Εβδομάδα 144	
	Αταζαναβίρη με κομπισιστάτη ^{στ} (n = 344)	Αταζαναβίρη με ριτοναβίρη ^{στ} (n = 348)	Αταζαναβίρη με κομπισιστάτη ^{στ} (n = 344)	Αταζαναβίρη με ριτοναβίρη ^{στ} (n = 348)
Ιολογική αποτυχία^γ	6%	4%	8%	5%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της Εβδομάδας 48 ή της Εβδομάδας 144	9%	9%	20%	21%
Διέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης λόγω ΑΕ ή θανάτου ^δ	6%	7%	11%	11%
Διέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης για άλλους λόγους και τελευταία διαθέσιμη τιμή HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL ^ε	3%	2%	8%	10%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού παραθύρου αλλά συνεχίζουν τη φαρμακευτική αγωγή της μελέτης	0%	0%	< 1%	< 1%

^α Το παράθυρο της Εβδομάδας 48 είναι μεταξύ της Ημέρας 309 και της Ημέρας 378 (συμπεριλαμβανομένης)

^β Το παράθυρο της Εβδομάδας 144 είναι μεταξύ της Ημέρας 967 και της Ημέρας 1.050 (συμπεριλαμβανομένης)

^γ Περιλαμβάνει άτομα που είχαν ≥ 50 αντίγραφα/mL στα παράθυρα των Εβδομάδων 48 ή 144, άτομα που διέκοψαν πρώιμα λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας, άτομα που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητο συμβάν, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας και κατά το χρόνο της διακοπής είχαν ιική τιμή ≥ 50 αντίγραφα/mL.

^δ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος (ΑΕ) ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό παράθυρο, εάν αυτό οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία κατά τη διάρκεια του καθορισμένου παραθύρου.

^ε Περιλαμβάνει άτομα που διέκοψαν για λόγους διαφορετικούς από ανεπιθύμητο συμβάν, θάνατο ή έλλειψη ή απώλεια αποτελεσματικότητας, π.χ. απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επικοινωνίας κατά την παρακολούθηση.

^{στ} Συν βασικό σχήμα συνδυασμού σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης 200 mg και τενοφοβίρης ΔΦ 300 mg.

Ο συνδυασμός αταζαναβίρης με κομπισιστάτη συν το συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης ΔΦ ήταν μη κατώτερος ως προς την επίτευξη HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL όταν συγκρίθηκε με το συνδυασμό αταζαναβίρης με ριτοναβίρη συν το συνδυασμό σταθερών δόσεων εμτρισιταβίνης και τενοφοβίρης ΔΦ.

Στη μελέτη GS-US-216-0114, η μέση αύξηση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, του αριθμού των κυττάρων CD4+ τις Εβδομάδες 48 και 144 ήταν 213 και 310 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν αταζαναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη και 219 και 332 κύτταρα/mm³ σε ασθενείς που έλαβαν αταζαναβίρη ενισχυμένη με ριτοναβίρη, αντίστοιχα.

Αντοχή

Το προφίλ αντοχής του EVOTAZ αποδίδεται στην αταζαναβίρη. Η κομπισιστάτη δεν προκαλεί μεταλλάξεις αντοχής του HIV λόγω της απουσίας αντι-ικής δραστηριότητας.

Αταζαναβίρη

Σε κλινικές μελέτες ασθενών χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή θεραπεία που έλαβαν αταζαναβίρη χωρίς ενίσχυση, η υποκατάσταση I50L, μερικές φορές σε συνδυασμό με μια αλλαγή A71V, είναι η χαρακτηριστική υποκατάσταση αντοχής για την αταζαναβίρη. Τα επίπεδα αντοχής στην αταζαναβίρη ήταν από 3,5 έως 29 φορές υψηλότερα χωρίς ένδειξη φαινοτυπικής διασταυρούμενης αντοχής σε άλλους PI. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του REYATAZ.

Αταζαναβίρη με κομπισιστάτη

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αναφορικά με την ανάπτυξη αντοχής στην ενισχυμένη με κομπισιστάτη αταζαναβίρη.

Σε μια ανάλυση ατόμων στα οποία απέτυχε η θεραπεία με αταζαναβίρη 300 mg συγχωρηγούμενη με κομπισιστάτη 150 mg στη μελέτη GS-US-216-0114 έως την Εβδομάδα 144, αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα από αντιστοιχισμένα απομονωθέντα στελέχη κατά την έναρξη και κατά την αποτυχία της θεραπείας ήταν διαθέσιμα για όλες τις 21 περιπτώσεις ιολογικής αποτυχίας σε αυτή την ομάδα (6%, 21/344). Από τα 21 άτομα, τα 3 ανέπτυξαν τη σχετιζόμενη με αντοχή στην εμτρισιταβίνη υποκατάσταση M184V. Κανένα άτομο δεν ανέπτυξε τη σχετιζόμενη με αντοχή στην τενοφοβίρη υποκατάσταση K65R ή K70E ή οποιαδήποτε κύρια υποκατάσταση αντοχής που σχετίζεται με αναστολείς της πρωτεάσης. Στην ομάδα που έλαβε αταζαναβίρη 300 mg συγχωρηγούμενη με ριτοναβίρη 100 mg, υπήρχαν αξιολογήσιμα γονοτυπικά δεδομένα και για τις 19 περιπτώσεις ιολογικής αποτυχίας (5%, 19/348). Μεταξύ των 19 ασθενών, 1 ανέπτυξε τη σχετιζόμενη με αντοχή στην εμτρισιταβίνη υποκατάσταση M184V, χωρίς σχετιζόμενες με την τενοφοβίρη ή με αναστολείς της πρωτεάσης υποκαταστάσεις αντοχής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως <12 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg
Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το EVOTAZ στη θεραπεία της λοίμωξης από HIV-1 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με σωματικό βάρος άνω των 35 kg
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αταζαναβίρης με κομπισιστάτη αξιολογήθηκαν στην ανοικτή, φάσης 2/3 μελέτη GS-US-216-0128 σε ιολογικά κατεσταλμένους παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 ηλικίας 12 έως < 18 ετών με εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης ≥ 90 ml/min στην έναρξη της μελέτης. Δεκατέσσερις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αταζαναβίρη 300 mg άπαξ ημερησίως και κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως, χορηγούμενη με βασικό σχήμα που περιείχε δύο NRTI.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 14 έτη (εύρος: 12 έως 17), το διάμεσο σωματικό βάρος των ασθενών ήταν 52,7 kg (εύρος: 46,5 έως 63,3), το 71% ήταν άρρενες, το 57% ήταν Ασιάτες, το 29% ήταν Λευκοί και το 14% ήταν Μαύροι. Κατά την έναρξη της μελέτης, 13/14 συμμετέχοντες είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/ml και 1 συμμετέχων είχε HIV-1 RNA στο πλάσμα = 50 αντίγραφα/ml.

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αταζαναβίρη + κομπισιστάτη, ο διάμεσος αριθμός των κυττάρων CD4+ και του CD4+% στην έναρξη της μελέτης ήταν 770 κύτταρα/mm³ (εύρος: 486 έως 1.765) και 33% (εύρος: 23% έως 45%), αντίστοιχα. Την Εβδομάδα 48, το 93% (13/14) των ασθενών διατήρησαν το HIV-1 RNA σε επίπεδα < 50 αντίγραφα/ml και η διάμεση μεταβολή του αριθμού των κυττάρων CD4+ και του CD4+% από την έναρξη της μελέτης ήταν -60 κύτταρα/mm³ και -0,3%, αντίστοιχα. Τρεις από τους 14 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για ανάλυση της αντοχής: 1 ασθενής δεν επέδειξε αντοχή σε πρωτεάση ή ανάστροφη μεταγραφάση ενώ για 2 ασθενείς τα δεδομένα ήταν ελλιπή λόγω αποτυχίας της δοκιμασίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Ένα δισκίο EVOTAZ είναι βιοϊσοδύναμο με ένα καψάκιο αταζαναβίρης (300 mg) συν ένα δισκίο κομπισιστάτης (150 mg) μετά από εφάπαξ χορήγηση από στόματος μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα σε υγιή άτομα (n=62).

Τα ακόλουθα αντικατοπτρίζουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συνδυασμού της αταζαναβίρης με κομπισιστάτη ή των επιμέρους συστατικών του EVOTAZ.

Απορρόφηση

Σε μία δοκιμή στην οποία σε άτομα με λοίμωξη από HIV (n = 22) δόθηκε η οδηγία να λαμβάνουν αταζαναβίρη 300 mg με κομπισιστάτη 150 mg άπαξ ημερησίως μαζί με τροφή, οι τιμές των C_{max} , AUC_{tau} και C_{tau} (μέση τιμή $\pm$ SD) για την αταζαναβίρη σε σταθερή κατάσταση ήταν $3,9 \pm 1,9$ $\mu\text{g/mL}$, $46,1 \pm 26,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ και $0,80 \pm 0,72$ $\mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι τιμές των C_{max} , AUC_{tau} και C_{tau} (μέση τιμή $\pm$ SD) για την κομπισιστάτη σε σταθερή κατάσταση ήταν $1,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, $11,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ και $0,05 \pm 0,07$ $\mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα (n = 22).

Επίδραση τροφής

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης EVOTAZ μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα (336 kcal, 5,1 g λίπους, 9,3 g πρωτεϊνών) οδήγησε σε 42% αύξηση της C_{max} της αταζαναβίρης, 28% αύξηση της AUC της αταζαναβίρης, 31% αύξηση της C_{max} της κομπισιστάτης και 24% αύξηση της AUC της κομπισιστάτης σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης EVOTAZ μαζί με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (1.038 kcal, 59 g λίπους, 37 g πρωτεϊνών) οδήγησε σε 14% μείωση της C_{max} της αταζαναβίρης χωρίς μεταβολή της AUC της αταζαναβίρης ή της έκθεσης στην κομπισιστάτη (C_{max} , AUC) σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Η συγκέντρωση 24-ώρου της αταζαναβίρης μετά από γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αυξήθηκε περίπου κατά 23% λόγω καθυστερημένης απορρόφησης. Ο διάμεσος T_{max} αυξήθηκε από 2,0 σε 3,5 ώρες. Η C_{max} και η AUC μετά από γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μειώθηκαν κατά 36% και 25%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με ένα ελαφρύ γεύμα. Ωστόσο, η συγκέντρωση 24ώρου της αταζαναβίρης ήταν παρόμοια όταν το EVOTAZ χορηγήθηκε με ένα ελαφρύ γεύμα και με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Για την ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας, το EVOTAZ πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή.

Κατανομή

Αταζαναβίρη

Η αταζαναβίρη δεσμευόταν περίπου κατά 86% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου ορού, για εύρος συγκεντρώσεων από 100 έως 10.000 ng/mL. Η αταζαναβίρη δεσμεύεται από το άλφα-1-γλυκοπρωτεϊνικό οξύ (alpha-1-acid glycoprotein, AAG) και από τη λευκωματίνη σε παρόμοιο βαθμό (89% και 86%, αντίστοιχα, στα 1.000 ng/mL). Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV, στους οποίους χορηγήθηκε αταζαναβίρη 400 mg άπαξ ημερησίως μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα για 12 εβδομάδες, η αταζαναβίρη ανιχνεύθηκε στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο σπέρμα.

Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη δεσμεύεται κατά 97-98% από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και ο λόγος της μέσης συγκέντρωσης της φαρμακευτικής αγωγής στο πλάσμα προς τη συγκέντρωση στο αίμα ήταν 2.

Βιομετασχηματισμός

Αταζαναβίρη

Μελέτες σε ανθρώπους και μελέτες *in vitro* που χρησιμοποίησαν μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος, έδειξαν ότι η αταζαναβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ισοένζυμο CYP3A4 σε οξυγονωμένους μεταβολίτες. Οι μεταβολίτες στη συνέχεια εκκρίνονται στη χολή, είτε ως ελεύθεροι είτε ως γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Συμπληρωματικές, μικρότερης σημασίας μεταβολικές οδοί ήταν η

N-απαλκυλίωση και η υδρόλυση. Δύο ελάσσονος σημασίας μεταβολίτες της αταζαναβίρης στο πλάσμα έχουν χαρακτηριστεί. Κανένας μεταβολίτης δεν επέδειξε αντι-ική δράση *in vitro*.

Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη μεταβολίζεται μέσω μεσολαβούμενης από το CYP3A (κυρίως) και το CYP2D6 (δευτερευόντως) οξείδωσης και δεν υποβάλλεται σε γλυκουρονιδίωση. Μετά την από στόματος χορήγηση [¹⁴C]κομπισιστάτης, το 99% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αμετάβλητη κομπισιστάτη. Χαμηλά επίπεδα μεταβολιτών παρατηρούνται στα ούρα και στα κόπρανα και δεν συνεισφέρουν στην ανασταλτική δραστηριότητα της κομπισιστάτης στο CYP3A.

Αποβολή

Αταζαναβίρη

Μετά από μία άπαξ δόση 400 mg [¹⁴C]αταζαναβίρης, το 79% και το 13% της συνολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η αναλλοίωτη φαρμακευτική αγωγή αντιστοιχεί περίπου στο 20% και το 7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η μέση απέκκριση της αναλλοίωτης φαρμακευτικής αγωγής στα ούρα ήταν 7% μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης 800 mg άπαξ ημερησίως. Στους ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV (n = 33, συνδυασμένες μελέτες), η μέση ημίσεια ζωής εντός του δοσολογικού μεσοδιαστήματος για την αταζαναβίρη ήταν 12 ώρες στη σταθερή κατάσταση μετά από δόση 300 mg καθημερινά με ριτοναβίρη 100 mg άπαξ ημερησίως μαζί με ένα ελαφρύ γεύμα.

Κομπισιστάτη

Μετά την από στόματος χορήγηση [¹⁴C]κομπισιστάτης, το 86% και το 8,2% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημίσεια ζωής της κομπισιστάτης στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση κομπισιστάτης είναι περίπου 3-4 ώρες.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Αταζαναβίρη

Η αταζαναβίρη επιδεικνύει μη γραμμική φαρμακοκινητική με μεγαλύτερες από αναλογικές προς τη δόση αυξήσεις των AUC και C_{max} στο δοσολογικό εύρος από 200 mg έως 800 mg άπαξ ημερησίως.

Κομπισιστάτη

Οι εκθέσεις στην κομπισιστάτη είναι μη γραμμικές και μεγαλύτερες από αναλογικές προς τη δόση στο εύρος από 50 mg έως 400 mg, το οποίο είναι συμβατό με έναν αναστολέα του CYP3A βάσει μηχανισμού.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Αταζαναβίρη

Σε υγιή άτομα, η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης αταζαναβίρης ήταν περίπου το 7% της χορηγηθείσας δόσης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την αταζαναβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η αταζαναβίρη έχει μελετηθεί σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=20), περιλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, σε πολλαπλές δόσεις των 400 mg άπαξ ημερησίως. Παρόλο που αυτή η μελέτη είχε κάποιους περιορισμούς (π.χ. δεν μελετήθηκαν οι συγκεντρώσεις της αδέσμευτης φαρμακευτικής αγωγής), τα αποτελέσματα υπέδειξαν ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αταζαναβίρης μειώθηκαν κατά 30% έως 50% σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μηχανισμός αυτής της μείωσης δεν είναι γνωστός (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)

Κομπισιστάτη

Μια φαρμακοκινητική μελέτη της κομπισιστάτης διενεργήθηκε σε άτομα χωρίς λοίμωξη HIV-1 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 mL/min). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης μεταξύ ατόμων με

σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και υγιών ατόμων, το οποίο είναι συμβατό με τη χαμηλή νεφρική κάθαρση της κομπισιστάτης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Αταζαναβίρη

Η αταζαναβίρη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης χορηγούμενης με κομπισιστάτη δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις της αταζαναβίρης χορηγούμενης με κομπισιστάτη αναμένεται να αυξηθούν σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη μεταβολίζεται και απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Μια μελέτη της φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης διενεργήθηκε σε άτομα χωρίς λοίμωξη HIV-1 με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία Β κατά Child-Pugh). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης μεταξύ ατόμων με μέτρια δυσλειτουργία και υγιών ατόμων. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Κατηγορία Γ κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης δεν έχει μελετηθεί.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης και της κομπισιστάτης, χορηγούμενων μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, δεν έχει αξιολογηθεί σε πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων (ηλικίας 65 ετών και άνω).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως <12 ετών

Για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως < 12 ετών, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη φαρμακοκινητική του συνδυασμού αταζαναβίρης και κομπισιστάτης.

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών με σωματικό βάρος άνω των 35 kg

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών που έλαβαν αταζαναβίρη ενισχυμένη με κομπισιστάτη (n = 14) στη μελέτη GS-US-216-0128, οι εκθέσεις στην αταζαναβίρη και την κομπισιστάτη (AUC_{tau} , C_{max} και C_{trough}) ήταν υψηλότερες (24% έως 180%) σε σύγκριση με τους ενήλικες. Ωστόσο, οι αυξήσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές καθώς τα προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς.

Φύλο

Δεν έχουν εντοπισθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης ή της κομπισιστάτης λόγω του φύλου.

Φυλή

Δεν έχουν εντοπισθεί κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της αταζαναβίρης ή της κομπισιστάτης λόγω της εθνικότητας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μία τρίμηνη μελέτη της τοξικότητας με από στόματος χορήγηση συνδυασμού αταζαναβίρης και κομπισιστάτης σε αρουραίους, δεν φάνηκαν να υπάρχουν τοξικολογικές αλληλεπιδράσεις καθώς δεν παρατηρήθηκε προσθετική ή συνεργιστική τοξικότητα. Όταν συγκρίθηκαν με τα προφίλ των επιμέρους παραγόντων, όλα τα ευρήματα μπορούσαν να αποδοθούν είτε στην αταζαναβίρη είτε στην κομπισιστάτη.

Σε μία *ex vivo* φαρμακολογική μελέτη με κουνέλια, απομονωμένες καρδιές εκτέθηκαν σε αταζαναβίρη, κομπισιστάτη, ή στο συνδυασμό αταζαναβίρης και κομπισιστάτης. Κάθε επιμέρους παράγοντας επηρέασε τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας και παρέτεινε το διάστημα PR σε συγκεντρώσεις τουλάχιστον 35 φορές πιο υψηλές από τις συγκεντρώσεις της ελεύθερης αταζαναβίρης και κομπισιστάτης στη C_{max} που επιτυγχάνεται με τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (RHD). Όταν χορηγήθηκαν σε συνδυασμό, δεν παρατηρήθηκαν σαφείς προσθετικές ή συνεργιστικές

καρδιαγγειακές επιδράσεις σε συγκεντρώσεις αταζαναβίρης και κομπισιστάτης τουλάχιστον 2 φορές πιο υψηλές από τις συγκεντρώσεις της ελεύθερης αταζαναβίρης και κομπισιστάτης στη C_{max} που επιτυγχάνεται με την RHD.

Τα ακόλουθα αντιπροσωπεύουν τα προκλινικά αποτελέσματα για την ασφάλεια των επιμέρους δραστικών ουσιών του EVOTAZ.

Αταζαναβίρη

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, που έγιναν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, τα σχετιζόμενα με την αταζαναβίρη ευρήματα γενικά περιορίζονταν στο ήπαρ και περιελάμβαναν γενικά ελάχιστες έως μέτριες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων, σχηματισμό ηπατοκυτταρικών κενотоπιών και υπερτροφία καθώς επίσης και μονοκυτταρική ηπατική νέκρωση στους θήλεις ποντικούς μόνο. Οι συστηματικές εκθέσεις της αταζαναβίρης σε ποντικούς (άρρενες), αρουραίους και σκύλους σε δόσεις που σχετίζονταν με ηπατικές μεταβολές ήταν τουλάχιστον ισοδύναμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκε ημερήσια δόση 400 mg άπαξ ημερησίως. Σε θηλυκούς ποντικούς, η έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόση που προκάλεσε μονοκυτταρική νέκρωση, ήταν 12 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση που παρατηρείται σε ανθρώπους που τους χορηγήθηκαν 400 mg άπαξ ημερησίως. Η χοληστερόλη και η γλυκόζη ορού ήταν ελάχιστα έως μέτρια αυξημένες στους αρουραίους αλλά όχι στους ποντικούς ή στους σκύλους.

Κατά τη διάρκεια μελετών *in vitro*, κλωνοποιημένος ανθρώπινος καρδιακός διάυλος καλίου (hERG) ανεστάλη κατά 15% σε συγκέντρωση (30 μ M) αταζαναβίρης, που αντιστοιχεί σε 30-πλάσια συγκέντρωση στην ελεύθερη φαρμακευτική αγωγή στην C_{max} στους ανθρώπους. Παρόμοιες συγκεντρώσεις αταζαναβίρης αύξησαν κατά 13% τη διάρκεια της δυνατότητας δράσης (APD₉₀) σε μελέτη ιών κουνελιών Purkinje. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (φλεβοκομβική βραδυκαρδία, επιμήκυνση του διαστήματος PR, επιμήκυνση του διαστήματος QT και επιμήκυνση του συμπλέγματος QRS) παρατηρήθηκαν μόνο σε μια αρχική, διάρκειας 2 εβδομάδων μελέτη τοξικότητας με από στόματος χορήγηση που διεξήχθη σε σκύλους. Μεταγενέστερες μελέτες από στόματος τοξικότητας διάρκειας 9 μηνών σε σκύλους δεν έδειξαν καμία ηλεκτροκαρδιογραφική αλλοίωση σχετιζόμενη με τη φαρμακευτική αγωγή. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών δεδομένων δεν είναι γνωστή. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα καρδιακών επιδράσεων του προϊόντος αυτού στους ανθρώπους (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Η πιθανότητα επιμήκυνσης του PR θα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις λήψης υπερβολικής δόσης (βλέπε παράγραφο 4.9).

Σε μία μελέτη γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη άλλαξε τον οιστρικό κύκλο χωρίς επιδράσεις στο ζευγάρωμα ή στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια σε δόσεις τοξικές για τις μητέρες. Σε κουνέλια που κυοφορούσαν, παρατηρήθηκαν μακροσκοπικές βλάβες του στομάχου και των εντέρων σε νεκρά ή ετοιμοθάνατα θηλυκά κουνέλια σε δόσεις για τη μητέρα 2 και 4 φορές μεγαλύτερες από την υψηλότερη δόση που χορηγήθηκε στην τελική μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης. Στην εκτίμηση της προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η αταζαναβίρη προκάλεσε παροδική μείωση του σωματικού βάρους στους απογόνους με δόση τοξική για τη μητέρα. Η συστηματική έκθεση στην αταζαναβίρη σε δόσεις που οδήγησαν σε τοξικότητα για τη μητέρα ήταν τουλάχιστον ίση έως ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρήθηκε σε ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκαν 400 mg άπαξ ημερησίως.

Η αταζαναβίρη ήταν αρνητική σε ένα προσδιορισμό ανάστροφης μετάλλαξης κατά Ames, αλλά προκάλεσε χρωμοσωμικές εκτροπές *in vitro* τόσο παρουσία όσο και απουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Σε μελέτες *in vivo* σε αρουραίους, η αταζαναβίρη δεν προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό των οστών, βλάβη του DNA στο δωδεκαδάκτυλο (δοκιμασία comet), ή μη προγραμματισμένη αποκατάσταση του DNA στο ήπαρ σε συγκεντρώσεις πλάσματος και ιστών μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούσαν διαιρέσεις *in vitro*.

Σε μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης με αταζαναβίρη σε ποντικούς και αρουραίους, παρατηρήθηκαν αυξημένα περιστατικά καλοηθών ηπατικών αδενωμάτων μόνο σε θηλυκούς

ποντικούς. Τα αυξημένα περιστατικά καλοηθών ηπατικών αδενωμάτων στους θηλυκούς ποντικούς ήταν πιθανώς απόρροια κυτταροτοξικών ηπατικών βλαβών που εκδηλώνονται με μονοκυτταρική νέκρωση και θεωρείται ότι δεν έχει καμία σχέση για τους ανθρώπους στις προβλεπόμενες θεραπευτικές εκθέσεις. Δεν υπήρξαν ευρήματα ογκογένεσης σε αρσενικούς ποντικούς ή σε αρουραίους.

Η αταζαναβίρη αύξησε τη θολερότητα των κερατοειδών των βοοειδών σε μια *in vitro* μελέτη ερεθισμού του οφθαλμού, γεγονός που δείχνει ότι μπορεί να είναι ερεθιστικό του οφθαλμού εάν έρθει σε απ' ευθείας επαφή με τον οφθαλμό.

Κομπισιστάτη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων τοξικότητας, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες επιδράσεις στις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια. Στους αρουραίους, παρατηρήθηκαν μεταβολές στην οστεοποίηση της σπονδυλικής στήλης και των στερνιδίων των εμβρύων σε δόση που προκάλεσε σημαντική τοξικότητα για τη μητέρα.

Μελέτες *ex vivo* σε κουνέλια και μελέτες *in vivo* σε σκύλους υποδεικνύουν ότι η κομπισιστάτη έχει χαμηλό δυναμικό για επιμήκυνση του διαστήματος QT και μπορεί να παρατείνει ελαφρά το διάστημα PR και να μειώσει την αριστερή κοιλιακή λειτουργία σε μέσες συγκεντρώσεις τουλάχιστον 10 φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg.

Μια μακροχρόνια μελέτη της καρκινογόνου δράσης της κομπισιστάτης σε αρουραίους αποκάλυψε ογκογόνο δυναμικό ειδικό για το συγκεκριμένο είδος, το οποίο θεωρείται άνευ σημασίας για τον άνθρωπο. Μια μακροχρόνια μελέτη της καρκινογόνου δράσης σε ποντικούς δεν έδειξε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460(i))
καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)
άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο
κροσποβιδόνη (E1202)
στεατικό οξύ (E570)
στεατικό μαγνήσιο (E470b)
υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
οξείδιο του πυριτίου (E551)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

υπρομελλόζη (υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη, E464)
τιτανίου διοξείδιο (E171)
τάλκης (E553b)
τριακετίνη (E1518)
σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλενίου (HDPE) με πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αποξηραντική γέλη πυριτικού οξέος.

Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας: κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1025/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μαρτίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 - Anagni (FR)
Ιταλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΕΝΟΤΑΖ 300 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αταζαναβίρη/κομπισιστάτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αταζαναβίρης (ως θειική) και 150 mg κομπισιστάτης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1025/001 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/15/1025/002 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

evotaz

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

EVOTAZ 300 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
αταζαναβίρη/κομπισιστάτη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το EVOTAZ και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το EVOTAZ
3. Πώς να πάρετε το EVOTAZ
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το EVOTAZ
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το EVOTAZ και ποια είναι η χρήση του

Το EVOTAZ περιέχει δύο δραστικές ουσίες:

- **αταζαναβίρη, ένα αντι-ιικό (ή αντιρετροϊκό) φάρμακο.** Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της πρωτεάσης*. Τα φάρμακα αυτά ελέγχουν τη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), σταματώντας την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που χρειάζεται ο HIV για τον πολλαπλασιασμό του. Δρουν μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας και αυτό, με τη σειρά του, ενισχύει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Με τον τρόπο αυτό η αταζαναβίρη ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.
- **κομπισιστάτη, ένα ενισχυτικό (φαρμακοκινητικός ενισχυτής) που βοηθά στη βελτίωση της δράσης της αταζαναβίρης.** Η κομπισιστάτη δεν αντιμετωπίζει άμεσα τον HIV, αλλά ενισχύει τα επίπεδα της αταζαναβίρης στο αίμα. Αυτό το επιτυγχάνει επιβραδύνοντας τη διάσπαση της αταζαναβίρης γεγονός που την κάνει να παραμένει στον οργανισμό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Το EVOTAZ μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg), οι οποίοι έχουν προσβληθεί από τον HIV, τον ιό που προκαλεί το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV για να βοηθήσει στον έλεγχο της λοίμωξης από τον HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός αυτών των φαρμάκων με το EVOTAZ είναι ο καλύτερος για σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το EVOTAZ

Μην πάρετε το EVOTAZ

- **σε περίπτωση αλλεργίας** στην αταζαναβίρη, στην κομπισιστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε μέτρια έως σοβαρά προβλήματα ήπατος**

- **σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα:** βλέπε επίσης *Άλλα φάρμακα και EVOTAZ*
ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης)
 - καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων).
 - απαλουταμίδη, ενκοραφενίμπη, ιβουσιδενίμπη (χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου)
 - αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη (συνήθως χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αλλεργικών συμπτωμάτων, τα φάρμακα αυτά μπορεί να διατίθενται και χωρίς ιατρική συνταγή), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της γαστρικής παλινδρόμησης, που μερικές φορές αποκαλείται καούρα), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας), αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη, κινιδίνη, λιδοκαΐνη (ενέσιμη) ή βεπριδΐλη (χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού), εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των κεφαλαλγιών), και αλφουζοσίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διογκωμένου προστατικού αδένου)
 - κουετιαπίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής), λουρασιδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας)
 - φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βότανο St. John's wort (*Hypericum perforatum*, ένα σκεύασμα φυτικής προέλευσης).
 - τριαζολάμη και από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να σας ανακουφίσει από το άγχος)
 - σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)
 - αβαναφίλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας).
 - κολχικίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας), εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς και/ή το ήπαρ
 - δαβιγατράνη και τικαγρελόρη (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη μείωση των θρόμβων του αίματος)
 - προϊόντα που περιέχουν grazoprevir, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού σταθερών δόσεων elbasvir/grazoprevir και του συνδυασμού σταθερών δόσεων glecaprevir/pibrentasvir (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C)

Μην παίρνετε σιλδεναφίλη μαζί με το EVOTAZ, όταν η σιλδεναφίλη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η σιλδεναφίλη χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε σιλδεναφίλη για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν κάποιο από αυτά ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μερικοί άνθρωποι θα πρέπει να προσέξουν ιδιαίτερα προτού πάρουν ή ενώ παίρνουν το EVOTAZ. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το EVOTAZ.

Το EVOTAZ δεν αποτελεί θεραπεία για τη λοίμωξη από HIV. Μπορεί να εξακολουθήσετε να εμφανίζετε λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη από HIV.

Βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας γνωρίζει:

- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα
- εάν αναπτύξετε σημεία ή συμπτώματα χολολιθίας (πόνος στη δεξιά πλευρά). Χολολιθίαση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη, ένα συστατικό του EVOTAZ.
- εάν έχετε αιμοφιλία τύπου A ή B. Μπορεί να παρατηρήσετε αυξημένη αιμορραγία.

- εάν έχετε προβλήματα με τους νεφρούς σας ή χρειάζεστε αιμοκάθαρση. Πέτρες στους νεφρούς έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αταζαναβίρη, ένα συστατικό του EVOTAZ. Εάν παρουσιάσετε ενδείξεις ή συμπτώματα για πέτρες στους νεφρούς (πόνος στη μια πλευρά σας, αίμα στα ούρα, πόνος κατά την ούρηση), παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως
- εάν λαμβάνετε αντισυλληπτικά από το στόμα («το Χάπι») για την πρόληψη εγκυμοσύνης. Εάν αυτή τη στιγμή χρησιμοποιείτε ένα λαμβανόμενο από το στόμα αντισυλληπτικό ή ένα αντισυλληπτικό σε μορφή εμπλάστρου για την πρόληψη εγκυμοσύνης, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μία πρόσθετη ή μία διαφορετική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό)

Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη από HIV (AIDS) και ιστορικό ευκαιριακής λοίμωξης, ενδέχεται να εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας κατά του HIV. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής ανταπόκρισης του οργανισμού, η οποία βοηθά τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που ενδέχεται να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης, παρακαλούμε ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αυτοάνοσες διαταραχές (καταστάσεις που εμφανίζονται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV. Οι αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και προχωρά προς τα επάνω στον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως για να αναζητήσει την απαραίτητη αγωγή.

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία συνδυασμού μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αυτής της νόσου μπορεί να είναι, μεταξύ άλλων, η διάρκεια λήψης της αντιρετροϊκής θεραπείας συνδυασμού, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή και ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος. Ενδείξεις της οστεονέκρωσης είναι η δυσκαμψία των αρθρώσεων, οι ενοχλήσεις και οι πόνοι (ιδιαίτερα στο γοφό, στο γόνατο και στον ώμο) και η δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Υπερχολερυθριναιμία (αύξηση των επιπέδων της χολερυθρίνης στο αίμα) έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το EVOTAZ. Τα σημεία μπορεί να είναι ήπιο κιτρίνισμα του δέρματος ή των οφθαλμών. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν EVOTAZ ενδέχεται να αναπτυχθεί σοβαρό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Εάν αναπτύξετε κάποιο εξάνθημα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Το EVOTAZ μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.

Εάν παρατηρήσετε μεταβολή στον τρόπο που κτυπά η καρδιά σας (μεταβολές του καρδιακού ρυθμού), παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Παιδιά

Μην δώσετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 35 kg, καθώς η χρήση του EVOTAZ δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και EVOTAZ

Δεν πρέπει να πάρετε το EVOTAZ μαζί με ορισμένα φάρμακα. Αυτά αναφέρονται στο τμήμα «Μην πάρετε το EVOTAZ», στην αρχή της παραγράφου 2.

Υπάρχουν άλλα φάρμακα που δεν μπορούν να ληφθούν μαζί με το EVOTAZ ή για τα οποία ενδέχεται να χρειάζεται αλλαγή στον τρόπο χορήγησής τους όταν λαμβάνονται μαζί με το EVOTAZ.

Ενημερώσετε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε τα εξής:

- φάρμακα που περιέχουν ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη (ενισχυτικοί παράγοντες)
- άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV (π.χ. ινδιναβίρη, διδανασίνη, τενοφοβίρη δισοπροξίλη, τενοφοβίρη αλαφεναμίδη, εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη και μαραβιρόκη)
- σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/βοξιλαπρεβίρη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C)
- σιλδεναφίλη, βαρδεναφίλη και ταδαλαφίλη (χρησιμοποιούνται από άνδρες για την αντιμετώπιση της ανικανότητας [σττυτική δυσλειτουργία])
- εάν παίρνετε κάποιο από στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό («το Χάπι»). Θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε έναν πρόσθετο ή διαφορετικό τύπο αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό).
- οποιαδήποτε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση νόσων που σχετίζονται με τα οξέα του στομάχου ("καούρα") (π.χ. αντιόξινα, H₂-αποκλειστές, όπως η φαμοτιδίνη και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη)
- δισοπυραμίδη, φλεκαϊνίδη, μεξιλετίνη, προπαφαινόνη, διγοξίνη, μοξεντάνη, αμλοδιπίνη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, μετοπρολόλη και τιμολόλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της καρδιακής συχνότητας ή τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού)
- ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη και ροσουβαστατίνη (χρησιμοποιούνται για την μείωση της χοληστερόλης στο αίμα)
- σαλμετερόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άσθματος)
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους (φάρμακα που μειώνουν τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος)
- ορισμένα αντιβιοτικά (ριφαμπουτίνη, κλαριθρομυκίνη)
- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και φλουτικαζόνη (αντιμυκητιασικά)
- μετορφίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2)
- βαρφαρίνη, απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη, κλοπιδιγρέλη και ριβαροξαμπάνη (χρησιμοποιούνται για την μείωση των θρόμβων του αίματος)
- ιρινοτεκάνη, δασατίνιμη, νιλοτινίμη, βινβλαστίνη και βινκριστίνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου)
- τραζοδόνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης)
- περφαιναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη, μιδαζολάμη (χορηγούμενη με ένεση), βουσπιρόνη, χλωραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη και ζολπιδέμη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση διαταραχών του νευρικού συστήματος)
- βουπρενορφίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή και του πόνου).
- ελαγολίξη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του πόνου ενδομητρίωσης)
- φοσταματινίμη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων)

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε: κορτικοστεροειδή στα οποία περιλαμβάνεται η δεξαμεθαζόνη, βηταμεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η φλουτικαζόνη, η μομεταζόνη, η πρεδνιζόνη και η τριαμσινολόνη. Τα εν λόγω φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών παθήσεων των ματιών, καθώς και άλλων φλεγμονωδών παθήσεων των αρθρώσεων και των μυών. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση εναλλακτικών παραγόντων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο κατόπιν ιατρικής εκτίμησης και κάτω από τη στενή παρακολούθηση του γιατρού σας για ανεπιθύμητες ενέργειες από το κορτικοστεροειδές.

Κόηση και θηλασμός

Το EVOTAZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, επειδή τα επίπεδα της φαρμακευτικής αγωγής στο αίμα σας μπορεί να είναι χαμηλότερα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

και να μην είναι πλέον αρκετά υψηλά για να ελέγξουν τον HIV. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει διαφορετικά φάρμακα εάν μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε το EVOTAZ.

Η αταζαναβίρη, ένα συστατικό του EVOTAZ απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι άγνωστο εάν η κομπισιστάτη, το άλλο συστατικό του EVOTAZ, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα αλλά έχει καταδειχθεί σε ζώα ότι απεκκρίνεται στο γάλα. Οι ασθενείς δεν πρέπει να θηλάζουν ενόσω παίρνουν το EVOTAZ.

Ο θηλασμός **δεν συνιστάται** σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, **θα πρέπει να το συζητήσετε με** τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Ορισμένοι ασθενείς έχουν αναφέρει ζάλη όταν λαμβάνουν αταζαναβίρη ή κομπισιστάτη, τις δραστικές ουσίες του EVOTAZ. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή λιποθυμία, μην οδηγήσετε, μη χρησιμοποιήσετε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

3. Πώς να πάρετε το EVOTAZ

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Έτσι, μπορείτε να είστε σίγουροι ότι το φάρμακό σας είναι πλήρως αποτελεσματικό και ότι μειώνετε τον κίνδυνο να αναπτύξει ο ιός HIV αντίσταση στη θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση του EVOTAZ για ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 35 kg) είναι ένα δισκίο την ημέρα από το στόμα μαζί με φαγητό, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV. Τα δισκία δεν έχουν καλή γεύση, οπότε να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μην θρυμματίζετε ή μασάτε τα δισκία. Αυτό θα διασφαλίσει ότι λαμβάνετε την πλήρη δόση.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση EVOTAZ από την κανονική

Εάν κατά λάθος πάρετε μεγαλύτερη δόση EVOTAZ από αυτή που σας συνέστησε ο γιατρός σας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή επικοινωνήστε με το πλησιέστερο νοσοκομείο για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το EVOTAZ

Εάν παραλείψετε να πάρετε μία δόση EVOTAZ για διάστημα 12 ωρών ή μικρότερο, πάρτε την αμέσως μαζί με φαγητό και μετά πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Εάν παραλείψετε να πάρετε μία δόση και έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες από την ώρα που έπρεπε να είχατε πάρει το EVOTAZ, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην διπλασιάσετε την επόμενη δόση. Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε τις δόσεις του EVOTAZ ή των άλλων φαρμάκων σας κατά του HIV.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το EVOTAZ

Μη σταματήσετε να παίρνετε το EVOTAZ πριν μιλήσετε στον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οτιδήποτε ασυνήθιστο σχετικά με την υγεία σας.

Κατά τη λήψη του EVOTAZ ενδέχεται να παρουσιαστούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των οφθαλμών σας
- ναυτία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα
- έμετος, διάρροια, στομαχικός πόνος ή δυσφορία, δυσπεψία, φουσκωμένη ή διογκωμένη κοιλιά (κοιλιακή χώρα), αέρια (μετεωρισμός)
- πονοκέφαλος, ζάλη
- υπερβολική κούραση
- αυξημένη όρεξη, μείωση της αίσθησης της γεύσης, ξηροστομία
- δυσκολία στον ύπνο, ανώμαλα όνειρα, νύστα
- εξάνθημα

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους)

- απειλητικός για τη ζωή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου)
- αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- φλεγμονή του ήπατος
- φλεγμονή του παγκρέατος, φλεγμονή του στομάχου
- αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων που παρατηρούνται στις εξετάσεις αίματος, αύξηση ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων [ηωσινοφιλία] και/ή διογκωμένους λεμφαδένες (βλέπε παράγραφο 2)
- σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών, πιο συχνά των χειλιών ή των ματιών
- λιποθυμία, υψηλή αρτηριακή πίεση
- θωρακικό άλγος, γενική αίσθηση αδιαθεσίας, πυρετός
- ανεπάρκεια αναπνοής
- σχηματισμός πέτρας στους νεφρούς, φλεγμονή των νεφρών, αίμα στα ούρα, περίσσεια πρωτεΐνης στα ούρα, αυξημένη συχνότητα ούρησης, χρόνια νεφρική νόσος (πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας)
- χολόλιθοι
- συρρίκνωση των μυών, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στους μύες
- μεγέθυνση του στήθους στους άνδρες
- κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
- ασυνήθιστη κούραση ή αδυναμία
- απώλεια όρεξης, απώλεια σωματικού βάρους, αύξηση σωματικού βάρους
- αποπροσανατολισμός, απώλεια μνήμης
- μούδιασμα, αδυναμία, μυρμήγκιασμα ή πόνος στους βραχίονες και στα πόδια
- στοματικά έλκη και επιχείλιος έρπης
- εξάνθημα με φαγούρα, ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωση των μαλλιών, φαγούρα

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- αλλεργικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν σοβαρό δερματικό εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία και διογκωμένους λεμφαδένες (σύνδρομο Stevens-Johnson, βλέπε παράγραφο 2).
- γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός (παράταση του διαστήματος QTc)
- μεγέθυνση του ήπατος και του σπλήνα
- λοίμωξη της χοληδόχου κύστης
- άλγος νεφρού
- πρήξιμο

- ορατή συσσώρευση υγρού κάτω από το δέρμα, εξάνθημα δέρματος, διεύρυνση αιμοφόρων αγγείων
- μη φυσιολογικός τρόπος βαδίσματος
- μυές που πονούν, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία που δεν οφείλεται σε άσκηση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τον HIV μπορεί να υπάρξει αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής και, στην περίπτωση των λιπιδίων αίματος, μερικές φορές με τα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το EVOTAZ

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το EVOTAZ

- Οι δραστικές ουσίες είναι η αταζαναβίρη και η κομπισιστάτη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg αταζαναβίρης (ως θειική) και 150 mg κομπισιστάτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου - κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460(i)), καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο, κροσποβιδόνη (E1202), στεατικό οξύ (E570), μαγνήσιο στεατικό (E470b), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), οξείδιο του πυριτίου (E551)
Επικάλυψη με λεπτό υμένιο -υπρομελλόζη (υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη, E464), τιτανίου διοξείδιο (E171), τάλκης (E553b), τριακετίνη (E1518), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Εμφάνιση του EVOTAZ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EVOTAZ είναι ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία με διαστάσεις κατά προσέγγιση 19 mm x 10,4 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «3641» στη μία άλλη πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά του δισκίου.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία EVOTAZ διατίθενται σε φιάλες που περιέχουν 30 δισκία. Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας: κουτιά που περιέχουν 1 φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και κουτιά που περιέχουν 90 (3 φιάλες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

Παρασκευαστής

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale 12 Casilina, 41
03012 Anagni (FR)
Ιταλία

Swords Laboratories Unlimited Company T/A
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.