|  |
| --- |
| Il presente documento riporta le informazioni sul prodotto approvate relative a Evotaz, con evidenziate le modifiche che vi sono state apportate in seguito alla procedura precedente (EMEA/H/C/003904/II/0044).  Per maggiori informazioni, consultare il sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evotaz> |

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EVOTAZ 300 mg/150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene atazanavir solfato corrispondente a 300 mg di atazanavir e 150 mg di cobicistat.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, rosa, ovale, biconvessa, di dimensioni di circa 19 mm x 10,4 mm, impressa con "3641" su un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EVOTAZ è indicato in associazione ad altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di soggetti adulti ed adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 35 kg) infetti da HIV‑1 senza mutazioni note associate a resistenza ad atazanavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose raccomandata di EVOTAZ per adulti ed adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 35 kg) è di una compressa, assunta per via orale con il cibo, una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

*Raccomandazioni per le dosi dimenticate*

Se viene dimenticata una dose di EVOTAZ entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, i pazienti devono essere istruiti affinché assumano appena possibile la dose prescritta di EVOTAZ insieme al cibo. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose dimenticata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

Popolazioni speciali

*Compromissione renale*

Siccome l’eliminazione renale di cobicistat e di atazanavir è molto limitata, non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose di EVOTAZ per i pazienti con compromissione renale.

EVOTAZ non è raccomandato in pazienti in emodialisi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina senza compromettere l'effettiva funzione glomerulare renale. EVOTAZ non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 mL/min se un eventuale medicinale co‑somministrato (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir) richiede un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

*Compromissione epatica*

Non sono disponibili dati di farmacocinetica riguardo l'uso di EVOTAZ in pazienti con compromissione epatica.

Atazanavir e cobicistat sono metabolizzati dal sistema epatico. Atazanavir deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child‑Pugh). Tuttavia, atazanavir non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica da moderata (Classe B di Child‑Pugh) a severa (Classe C di Child‑Pugh). Non sono necessari aggiustamenti della dose di cobicistat in pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato. Cobicistat non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa e non è raccomandato in questi pazienti.

EVOTAZ deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve. EVOTAZ non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.3).

*Popolazione pediatrica*

*Bambini dalla nascita a 3 mesi*

EVOTAZ non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 3 mesi a causa di problematiche di sicurezza soprattutto considerando il potenziale rischio di kernicterus associato con il componente atazanavir.

*Bambini da 3 mesi a <12 anni o che pesano < 35 kg*

La sicurezza e l'efficacia di EVOTAZ nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 12 anni o che pesano meno di 35 kg non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

*Gravidanza e postpartum*

Il trattamento con EVOTAZ durante la gravidanza determina una bassa esposizione ad atazanavir. Pertanto la terapia con EVOTAZ non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che entrano in stato di gravidanza durante la terapia con EVOTAZ devono passare ad un regime alternativo (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Modo di somministrazione

EVOTAZ deve essere assunto per bocca con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa rivestita con film deve essere deglutita intera e non deve essere masticata, spezzata, divisa o frantumata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co‑somministrazione con medicinali che sono forti induttori dell'isoforma CYP3A4 del citocromo P450 per il potenziale rischio di perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di possibile resistenza (vedere paragrafo 4.5); la co‑somministrazione è controindicata, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, con i seguenti medicinali:

* carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (antiepilettici)
* erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) (preparazione a base di piante medicinali)
* rifampicina (antimicobatterico)
* apalutamide, encorafenib, ivosidenib (antineoplastici)

Co‑somministrazione con i seguenti medicinali per il potenziale rischio di reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5); la co‑somministrazione è controindicata, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, con i seguenti medicinali:

* colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (antigotta) (vedere paragrafo 4.5)
* sildenafil ‑ quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare (per la co‑somministrazione nel trattamento della disfunzione erettile vedere paragrafi 4.5 e 4.4), avanafil (inibitori della PDE5)
* dabigatran (anticoagulante)
* simvastatina e lovastatina (inibitori della HMG‑CoA reduttasi) (vedere paragrafo 4.5)
* lomitapide (agente che modifica il profilo lipidico)
* medicinali che contengono grazoprevir, inclusa l'associazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C) (vedere paragrafo 4.5)
* glecaprevir/pibrentasvir associazione in dose fissa (vedere paragrafo 4.5)
* substrati di CYP3A4 o isoforma UGT1A1 della UDP‑glucuronil transferasi con finestre terapeutiche ristrette; la co‑somministrazione è controindicata, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, con i seguenti medicinali:
* alfuzosina (antagonista dei recettori alfa‑1‑adrenergici)
* amiodarone, bepridil, dronedarone, chinidina, lidocaina sistemica (antiaritmici/antianginosi)
* astemizolo, terfenadina (antistaminici)
* cisapride (regolatore della motilità gastrointestinale)
* derivati dell'ergot (ad es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
* pimozide, quetiapina, lurasidone (antipsicotici/neurolettici) (vedere paragrafo 4.5)
* ticagrelor (inibitore dell'aggregazione piastrinica)
* triazolam, midazolam somministrato per via orale (sedativi/ipnotici) (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5)

Compromissione epatica da moderata a severa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La scelta di EVOTAZ nei pazienti si deve basare sui test di resistenza virale individuale e sulla storia dei precedenti trattamenti del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Gravidanza

È stato dimostrato che il trattamento con atazanavir/cobicistat 300/150 mg durante il secondo e terzo trimestre determina una bassa esposizione ad atazanavir. I livelli di cobicistat si riducono e possono non fornire un potenziamento sufficiente. La riduzione sostanziale della esposizione ad atazanavir può determinare fallimento virologico ed aumento del rischio di trasmissione della infezione HIV dalla madre al bambino. Pertanto la terapia con EVOTAZ non deve essere iniziata durante la gravidanza, e le donne che entrano in stato di gravidanza durante la terapia con EVOTAZ devono passare ad un regime alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 4.6).

Pazienti con condizioni coesistenti

*Compromissione epatica*

L'uso di EVOTAZ è controindicato in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa. EVOTAZ deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Atazanavir

Atazanavir è metabolizzato principalmente dal fegato e sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia di atazanavir non sono state stabilite in pazienti affetti da significativi disturbi del fegato. Pazienti con epatite cronica B o C ed in trattamento con antiretrovirali di associazione sono a maggior rischio di reazioni avverse epatiche severe e potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.8). In caso di trattamento antiretrovirale concomitante per epatite B o C, consultare i Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto dei relativi medicinali.

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

Cobicistat

Cobicistat non è stato studiato in pazienti con severa compromissione epatica (Classe C di Child‑Pugh).

*Compromissione renale*

EVOTAZ non è raccomandato in pazienti in emodialisi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

*Effetti sulla clearance stimata della creatinina*

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Questo effetto sulla creatinina sierica, che porta alla riduzione della clearance stimata della creatinina, deve essere tenuto in considerazione quando EVOTAZ è somministrato a pazienti per i quali la clearance stimata della creatinina è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica, inclusa la regolazione delle dosi di medicinali co‑somministrati. Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

EVOTAZ non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 mL/min se uno o più medicinali co‑somministrati richiedono un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil o adefovir; vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Poiché atazanavir e cobicistat sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Attualmente non sono disponibili dati idonei per stabilire se la co‑somministrazione di tenofovir disoproxil e cobicistat sia associata ad un aumento del rischio di reazioni avverse renali rispetto ai regimi che comprendono tenofovir disoproxil senza cobicistat.

*Prolungamento dell'intervallo QT*

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

*Pazienti emofiliaci*

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

Peso e parametri metabolici

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

Negli studi clinici, atazanavir ha mostrato di indurre dislipidemia in misura inferiore rispetto ai medicinali di confronto.

Iperbilirubinemia

Nei pazienti trattati con atazanavir si sono verificati incrementi reversibili della bilirubina indiretta (non coniugata) correlati all'inibizione dell'UDP‑glucuronosil transferasi (UGT) (vedere paragrafo 4.8). Si devono prendere in considerazione eziologie diverse per i pazienti in terapia con EVOTAZ che presentano aumenti delle transaminasi epatiche in associazione a bilirubina elevata. Può essere considerata una terapia antiretrovirale alternativa a EVOTAZ, se l'ittero cutaneo, o sclerale, sia inaccettabile per il paziente.

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

Colelitiasi

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

Malattia renale cronica

Durante la sorveglianza post‑marketing è stata riportata malattia renale cronica in pazienti con infezione da HIV trattati con atazanavir, con o senza ritonavir. Un ampio studio osservazionale prospettico ha mostrato un’associazione tra un’aumentata incidenza di malattia renale cronica e un’esposizione cumulativa al regime contenente atazanavir/ritonavir in pazienti con infezione da HIV con eGRF inizialmente normale. Tale associazione è stata osservata indipendentemente dall’esposizione a tenofovir disoproxil. Un monitoraggio regolare della funzione renale dei pazienti deve essere mantenuto durante tutto il periodo di trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Nefrolitiasi

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

Osteonecrosi

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

Rash e sindromi associate

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

In pazienti trattati con atazanavir, sono stati riportati sindrome di Stevens‑Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche ed eruzione cutanea indotta da farmacocon eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS). I pazienti devono essere informati sui segni e i sintomi e devono essere strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Il trattamento con EVOTAZ o con qualsiasi altro medicinale contenente atazanavir deve essere interrotto nel caso in cui si sviluppi eruzione cutanea severa.

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

Co‑somministrazione con medicinali antiretrovirali

EVOTAZ è indicato con altri antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV‑1. EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali contenenti gli stessi principi attivi, inclusi atazanavir, cobicistat o con le associazioni a dose fissa contenenti cobicistat. EVOTAZ non deve essere usato in associazione ad un altro antiretrovirale che richiede un potenziamento farmacocinetico (ad es. un altro inibitore delle proteasi o elvitegravir) poiché non sono state stabilite raccomandazioni sulla posologia per tali associazioni e poiché l'associazione può determinare concentrazioni plasmatiche ridotte di atazanavir e/o degli altri antiretrovirali con conseguente perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza. La co‑somministrazione di EVOTAZ con altri inibitori delle proteasi non è raccomandata. Poiché atazanavir è un componente di EVOTAZ, la co‑somministrazione di EVOTAZ con nevirapina o efavirenz non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

EVOTAZ non deve essere utilizzato in associazione a ritonavir o a medicinali contenenti ritonavir a causa degli effetti farmacologici simili di cobicistat e ritonavir sul CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni con altri medicinali

Atazanavir è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Cobicistat è un potente inibitore non reattivo del CYP3A ed è un substrato di CYP3A. La co‑somministrazione di EVOTAZ e dei medicinali induttori del CYP3A4 è controindicata o non è raccomandata (vedere paragrafi 4.3 e 4.5) perché, oltre alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir a causa dell'induzione del CYP3A4, le ridotte concentrazioni plasmatiche di cobicistat possono dare origine a livelli plasmatici di cobicistat insufficienti ad ottenere un idoneo potenziamento farmacologico di atazanavir.

Con la co‑somministrazione di cobicistat si osserva un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A (incluso atazanavir). Più alte concentrazioni plasmatiche dei medicinali co‑somministrati possono portare ad un aumento o ad un prolungamento degli effetti terapeutici o a reazioni avverse. Per i medicinali metabolizzati da CYP3A, tale aumento delle concentrazioni plasmatiche può potenzialmente indurre eventi severi, potenzialmente pericolosi per la vita o fatali (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La co‑somministrazione di EVOTAZ con medicinali che inibiscono il CYP3A può ridurre la clearance di atazanavir e cobicistat, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir e cobicistat (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da atazanavir potenziato con ritonavir a EVOTAZ, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con EVOTAZ, in particolare se le dosi di un medicinale co‑somministrato sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacologico (vedere paragrafo 4.5).

Cobicistat è un debole inibitore del CYP2D6 ed è metabolizzato, in misura minore, da CYP2D6. La co‑somministrazione con EVOTAZ può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP2D6 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Poiché atazanavir è un componente di EVOTAZ, l'associazione di EVOTAZ e atorvastatina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

*Inibitori della PDE5 utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile*

Deve essere usata particolare cautela nel prescrivere gli inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil o avanafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti che ricevono EVOTAZ. Si prevede che la co‑somministrazione di EVOTAZ con questi medicinali aumenti in maniera sostanziale le loro concentrazioni e possa portare ad eventi avversi associati alla PDE5, quali ipotensione, modifiche della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5).

La co‑somministrazione di voriconazolo ed EVOTAZ non è raccomandata, salvo che una valutazione beneficio/rischio non giustifichi l'uso del voriconazolo (vedere paragrafo 4.5).

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

La co‑somministrazione di EVOTAZ con warfarin può causare un sanguinamento grave e/o potenzialmente fatale a causa dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di warfarin e si raccomanda di monitorare il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) (vedere paragrafo 4.5).

La co‑somministrazione di EVOTAZ e degli inibitori della pompa protonica (PPI) non è raccomandata a in quanto l’uso dei PPI aumenta il aumenta il pH intragastrico e di conseguenza si riduce la solubilità di atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

*Misure contraccettive*

Le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate in seguito alla somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat. Se drospirenone/etinilestradiolo è co‑somministrato con atazanavir/cobicistat, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa della potenziale iperpotassiemia.

Non sono disponibili dati per esprimere raccomandazioni sull'uso di EVOTAZ con altri contraccettivi orali. Devono essere prese in considerazione forme di contraccezione alternative (non ormonali) (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione per EVOTAZ. EVOTAZ contiene atazanavir e cobicistat e pertanto qualsiasi interazione identificata con i singoli principi attivi può verificarsi anche con EVOTAZ.

Meccanismi complessi o sconosciuti di interazione farmacologica non consentono di estrapolare le interazioni farmacologiche di ritonavir a determinate interazioni farmacologiche di cobicistat. Pertanto, le raccomandazioni fornite per l'uso concomitante di atazanavir ed altri medicinali possono differire a seconda che atazanavir sia potenziato con ritonavir o con cobicistat. In particolare, atazanavir potenziato con cobicistat è più sensibile per l'induzione del CYP3A (vedere paragrafo 4.3 e Tabella delle Interazioni). Si richiede anche cautela durante il primo periodo di trattamento se si cambia il potenziatore farmacologico passando da ritonavir a cobicistat (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che influenzano l'esposizione ad atazanavir/cobicistat

Atazanavir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

Cobicistat è un substrato del CYP3A ed è metabolizzato in misura minore dal CYP2D6.

*Uso concomitante controindicato*

La co‑somministrazione di EVOTAZ con medicinali che sono potenti induttori del CYP3A (come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, apalutamide, encorafenib, ivosidenib ed erba di S. Giovanni [*Hypericum perforatum*]) può ridurre le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat causando perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1).

*Uso concomitante non raccomandato*

La co‑somministrazione di EVOTAZ con medicinali contenenti ritonavir o cobicistat, che sono potenti inibitori del CYP3A, può portare ad un aumento del potenziamento e della concentrazione plasmatica di atazanavir.

La co‑somministrazione di EVOTAZ con medicinali che inibiscono CYP3A può aumentare le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat. Alcuni esempi comprendono, ma non si limitano a, itraconazolo, ketoconazolo e voriconazolo (vedere Tabella 1).

La co‑somministrazione di EVOTAZ con medicinali che sono induttori da moderati a deboli del CYP3A può ridurre le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat, con perdita dell'effetto terapeutico e possibile sviluppo di resistenza ad atazanavir. Alcuni esempi comprendono, ma non si limitano a, etravirina, nevirapina, efavirenz, fluticasone e bosentan (vedere Tabella 1).

Medicinali che possono essere influenzati da atazanavir/cobicistat

Atazanavir è un inibitore del CYP3A4 e UGT1A1. Atazanavir è un inibitore da debole a moderato del CYP2C8. Atazanavir non ha mostrato *in vivo* di indurre il proprio metabolismo o di incrementare la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati da CYP3A4.

Cobicistat è un potente inibitore non reattivo del CYP3A ed un debole inibitore del CYP2D6. Cobicistat inibisce le proteine di trasporto P‑glicoproteina (P‑gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3.

Non ci si attende che cobicistat inibisca CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19.

Non ci si attende che cobicistat induca CYP3A4 o P‑gp. A differenza di ritonavir, cobicistat non è un induttore del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1.

*Uso concomitante controindicato*

La co‑somministrazione con EVOTAZ di medicinali che sono substrati di CYP3A e hanno indici terapeutici stretti e per i quali la presenza di concentrazioni plasmatiche elevate è associata ad eventi gravi e/o potenzialmente fatali è controindicata. Questi medicinali sono alfuzosina, amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, colchicina, dronedarone, derivati dell'ergot (ad es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), lomitapide, lovastatina, midazolam per via orale, pimozide, quetiapina, chinidina, lurasidone, simvastatina, sildenafil (quando usato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare), avanafil, lidocaina sistemica, ticagrelor, terfenadina e triazolam.

La co‑somministrazione di EVOTAZ con medicinali contenenti grazoprevir, inclusa l'associazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir (utilizzata per trattare l'infezione cronica da epatite C) è controindicata a causa dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir ed elbasvir e per il potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT associato all'aumento delle concentrazioni di grazoprevir (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1). La co‑somministrazione di EVOTAZ con l'associazione in dose fissa di glecaprevir/pibrentasvir è controindicata a causa del potenziale aumento del rischio di incremento delle ALT a causa di un significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di glecaprevir e pibrentasvir (vedere paragrafo 4.3).

Ci si attende un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono metabolizzati da CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 e/o UGT1A1 quando sono co‑somministrati con EVOTAZ. La co‑somministrazione di EVOTAZ in pazienti che ricevono medicinali che sono substrati delle proteine di trasporto P‑gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3, può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali co‑somministrati (vedere paragrafo 4.4). La co‑somministrazione con dabigatran, un substrato di P‑gp, è controindicata. Non si attendono interazioni clinicamente significative tra EVOTAZ ed i substrati di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

Tabella delle Interazioni

Le interazioni tra EVOTAZ e altri medicinali sono elencate nella Tabella 1 che segue (l'incremento è indicato con "↑", la diminuzione con "↓", nessuna variazione con "↔"). Le raccomandazioni presentate nella Tabella 1 si basano su studi di interazione farmacologica di atazanavir non potenziato, atazanavir potenziato con ritonavir, cobicistat o su interazioni previste a causa della ampiezza attesa dell'interazione e del potenziale di reazioni avverse gravi o della perdita di efficacia di EVOTAZ. Se disponibili, gli intervalli di confidenza al 90% (CI) sono riportati in parentesi. Gli studi nella Tabella 1 sono stati condotti in soggetti sani, a meno che non sia indicato diversamente.

Tabella 1: Interazioni tra EVOTAZ ed altri medicinali

| **Medicinali suddivisi per area terapeutica** | **Interazione** | **Raccomandazioni per la co‑somministrazione** |
| --- | --- | --- |
| **ANTI‑EPATITE C** | | |
| **grazoprevir 200 mg una volta al giorno**  (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno) | atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%)  atazanavir Cmax ↑12% (↑1% ↑24%)  atazanavir Cmin ↑23% (↑13% ↑134%)  grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%)  grazoprevir Cmax: ↑524% (↑342% ↑781%)  grazoprevir Cmin: ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Le concentrazioni di grazoprevir sono risultate notevolmente aumentate quando co‑somministrato con atazanavir/ritonavir. | La co‑somministrazione di EVOTAZ ed elbasvir/grazoprevir è controindicata a causa di un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir e per un potenziale incremento del rischio di elevazione delle ALT (vedere paragrafo 4.3). |
| **elbasvir 50 mg una volta al giorno**  (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno) | atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%)  atazanavir Cmax ↑2% (↓4% ↑8%)  atazanavir Cmin ↑15% (↑2% ↑29%)  elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)  elbasvir Cmax: ↑315% (↑246% ↑397%)  elbasvir Cmin: ↑545% (↑451% ↑654%)  Le concentrazioni di elbasvir sono risultate aumentate quando co‑somministrato con atazanavir/ritonavir. |
| **sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg dose singola\***  (atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una volta al giorno) | sofosbuvir AUC : ↑40% (↑25% ↑57%)  sofosbuvir Cmax :↑29% (↑9% ↑52%)  velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)  velpatasvir Cmax: ↑29% (↑7% ↑56%)  voxilaprevir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%)  voxilaprevir Cmax: ↑342% (↑265% ↑435%)  \*Mancanza di legami di interazione farmacocinetica 70‑143%  L’effetto sull’esposizione ad atazanavir e ritonavir non è stato studiato.  Atteso:  ↔ atazanavir  ↔ ritonavir  Il meccanismo di interazione tra atazanavir/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxila-previr è l’inibizione di OATP1B, P‑gp, e CYP3A. | Si prevede che la co‑somministrazione di EVOTAZ con prodotti contenenti voxilaprevir aumenti la concentrazione di voxilaprevir. La co‑somministrazione di EVOTAZ con regimi contenenti voxilaprevir non è raccomandata. |
| **glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg una volta al giorno**  (atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una volta al giorno\*) | glecaprevir AUC : ↑553% (↑424% ↑714%)  glecaprevir Cmax : ↑306% (↑215% ↑423%)  glecaprevir Cmin : ↑1330% (↑885% ↑1970%)  pibrentasvir AUC : ↑64% (↑48% ↑82%)  pibrentasvir Cmax: ↑29% (↑15% ↑45%)  pibrentasvir Cmin: ↑129% (↑95% ↑168%)  atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%)  atazanavir Cmax: ↔ 0% (↓10% ↑10%)  atazanavir Cmin: ↑16% (↑7% ↑25%)  \* E’riportato l’effetto di atazanavir e ritonavir sulla prima dose di glecaprevir e pibrentasvir. | Controindicato a causa del potenziale aumento del rischio di incremento delle ALT a causa di un significativo aumento delle concentrazioni plasmatiche di glecaprevir e pibrentasvir (vedere paragrafo 4.3) |
| **ANTI‑RETROVIRALI** | | |
| *Inibitori delle proteasi:*EVOTAZ in associazione con altri inibitori delle proteasi non è raccomandato poiché la co‑somministrazione può non fornire un'esposizione adeguata agli inibitori delle proteasi. | | |
| **indinavir** | Indinavir è associato a iperbilirubinemia indiretta non coniugata dovuta all'inibizione di UGT. | La co‑somministrazione di EVOTAZ e indinavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| *Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)* | | |
| **lamivudina 150 mg BID + zidovudina 300 mg BID**  (atazanavir 400 mg QD) | Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di lamivudina e zidovudina quando co‑somministrate con atazanavir. | Sulla base di questi risultati e poiché non si prevede che cobicistat abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli NRTI, non si ritiene che la co‑somministrazione di EVOTAZ con questi medicinali ne alteri significativamente l'esposizione. |
| **didanosina (compresse tamponate) 200 mg/stavudina 40 mg, ambedue in unica dose**  (atazanavir 400 mg in unica dose) | atazanavir, somministrazione simultanea con ddI+d4T (a digiuno)  atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)  atazanavir Cmax ↓89% (↓94% ↓82%)  atazanavir Cmin ↓84% (↓90% ↓73%)  atazanavir, dosato 1 ora dopo ddI+d4T (a digiuno)  atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)  atazanavir Cmax ↑12% (↓33% ↑18%)  atazanavir Cmin ↔3% (↓39% ↑73%)  Le concentrazioni di atazanavir sono state grandemente diminuite quando è stato co‑somministrato con didanosina (compresse tamponate) e stavudina.  Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir con aumento del pH dovuto alla presenza dell'anti‑acido nelle compresse tamponate di didanosina.  Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di didanosina e stavudina. | Didanosina deve essere presa a digiuno 2 ore dopo EVOTAZ preso con il cibo. Non si ritiene che la co‑somministrazione di EVOTAZ con stavudina alteri significativamente l'esposizione alla stavudina. |
| **didanosina (capsule gastro-resistenti) 400 mg in unica dose**  (atazanavir 400 mg QD) | didanosina (con il cibo)  didanosina AUC ↓34% (↓40% ↓26%)  didanosina Cmax ↓36% (↓45% ↓26%)  didanosina Cmin ↑13% (↓9% ↑41%)  Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir quando somministrato con didanosina capsule gastro‑resistenti, ma la somministrazione con il cibo ha diminuito le concentrazioni di didanosina. |
| **tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) 300 mg QD**  (atazanavir 400 mg QD)  tenofovir disoproxil fumarato 300 mg è equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg. | atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%)  atazanavir Cmax ↓21% (↓27% ↓14%)  atazanavir Cmin ↓40% (↓48% ↓32%)  tenofovir:  AUC: ↑24% (↑21% ↑28%)  Cmax: ↑14% (↑8% ↑20%)  Cmin: ↑22% (↑15% ↑30%)  Ci si attende che la co‑somministrazione di tenofovir DF e cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir.  tenofovir:  AUC: ↑23%  Cmin: ↑55%  Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e tenofovir DF non è noto. | Tenofovir DF può ridurre l'AUC e la Cmin di atazanavir. In caso di co‑somministrazione con tenofovir DF, si raccomanda che EVOTAZ e tenofovir DF 300 mg siano somministrati insieme con il cibo. Atazanavir aumenta le concentrazioni di tenofovir. Concentrazioni più elevate possono potenziare le reazioni avverse associate a tenofovir, inclusi i disturbi renali. I pazienti che ricevono tenofovir disoproxil devono essere monitorati per le reazioni avverse associate a tenofovir. |
| **tenofovir alafenamide 10 mg una volta al giorno/emtricitabina 200 mg una volta al giorno**  (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno) | tenofovir alafenamide  AUC ↑75% (↑55% ↑98%)  Cmax ↑80% (↑48% ↑118%)  tenofovir:  AUC ↑247% (↑229% ↑267%)  Cmax ↑216% (↑200% ↑233%)  Cmin ↑273% (↑254% ↑293%)  cobicistat:  AUC ↑5% (↔0% ↑9%)  Cmax ↓4% (↓8% ↔0%)  Cmin ↑35% (↑21% ↑51%)  Ci si attende che la co‑somministrazione di tenofovir alafenamide e cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide e tenofovir.  atazanavir:  AUC ↑6% (↑1% ↑11%)  Cmax ↓2% (↓4% ↑2%)  Cmin ↑18% (↑6% ↑31%) | Quando si co‑somministrano tenofovir alafenamide/emtricitabina ed EVOTAZ, la dose raccomandata di tenofovir alafenamide/emtricitabina è 10/200 mg una volta al giorno. |
| **tenofovir alafenamide 10 mg una volta al giorno**  (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno) | La co‑somministrazione di EVOTAZ e tenofovir alafenamide 25 mg per il trattamento dell'infezione da HBV non è raccomandata. |
| *Inibitori non‑nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)* | | |
| **efavirenz 600 mg QD**  (atazanavir 400 mg QD) | atazanavir  atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%)  atazanavir Cmax ↓59% (↓77% ↓49%)  atazanavir Cmin ↓93% (↓95% ↓90%) | La co‑somministrazione di efavirenz con EVOTAZ non è raccomandata. Efavirenz riduce le concentrazioni di atazanavir e ci si attende che riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat. Ciò può causare una perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir (vedere paragrafo 4.4). |
| **efavirenz 600 mg singola dose**  (cobicistat 150 mg QD) | efavirenz:  AUC: ↔7% (↓11% ↓3%)  Cmax: ↓13% (↓20% ↓6%)  Cmin: Non determinato  Il meccanismo dell'interazione tra efavirenz ed atazanavir, o efavirenz e cobicistat, è l'induzione del CYP3A4 da parte di efavirenz. |
| **etravirina** | Ci si attende che la co‑somministrazione di etravirina ed EVOTAZ riduca le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e cobicistat.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di etravirina. | La co‑somministrazione di EVOTAZ ed etravirina non è raccomandata perché può causare una perdita dell'effetto terapeutico e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir. |
| **nevirapina 200 mg BID**  (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)  Studio condotto in pazienti affetti da HIV | nevirapina AUC ↑25% (↑17% ↑34%)  nevirapina Cmax ↑17% (↑9% ↑25%)  nevirapina Cmin ↑32% (↑22% ↑43%)  atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%)  atazanavir Cmax ↓28% (↓40% ↓14%)  atazanavir Cmin ↓72% (↓80% ↓60%)  Ci si attende che la co‑somministrazione di nevirapina e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat mentre le concentrazioni plasmatiche di nevirapina possono essere aumentate.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di nevirapina e di inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | La co‑somministrazione di EVOTAZ e nevirapina non è raccomandata e può causare una perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir. Ci si attende che la co‑somministrazione di nevirapina ed EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di nevirapina che possono aumentare il rischio di tossicità associata a nevirapina (vedere paragrafo 4.4). |
| **rilpivirina** | Ci si attende che EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di CYP3A. | EVOTAZ e rilpivirina possono essere co‑somministrati senza aggiustamenti della dose, in quanto l'aumento atteso delle concentrazioni di rilpivirina non è considerato clinicamente rilevante. |
| *Inibitori dell'integrasi* | | |
| **dolutegravir** | Ci si attende che la co‑somministrazione di EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir. Non ci si attende che dolutegravir influisca sulla farmacocinetica di EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di UGT1A1 da parte di atazanavir. | EVOTAZ e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamenti della dose. |
| **raltegravir 400 mg BID**  (atazanavir 400 mg) | raltegravir AUC ↑72%  raltegravir Cmax ↑53%  raltegravir C12hr ↑95%  Il meccanismo è l'inibizione di UGT1A1 da parte di atazanavir. | Non sono necessari aggiustamenti della dose per raltegravir in caso di co‑somministrazione di EVOTAZ. |
| *Antagonisti CCR5* | | |
| **maraviroc** | Maraviroc è un substrato di CYP3A e la sua concentrazione plasmatica aumenta in caso di co‑somministrazione con potenti inibitori di CYP3A.  Non ci si attende che maraviroc abbia alcuna influenza sulle concentrazioni di atazanavir e cobicistat.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | In caso di co‑somministrazione di maraviroc ed EVOTAZ, i pazienti devono ricevere 150 mg di maraviroc due volte al giorno. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc per maggiori dettagli. |
| **ANTIBIOTICI** | | |
| **claritromicina 500 mg BID**  (atazanavir 400 mg QD) | claritromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  claritromicina Cmax ↑50% (↑32% ↑71%)  claritromicina Cmin ↑160% (↑135% ↑188%)  14‑idrossi claritromicina  14‑idrossi claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14‑idrossi claritromicina Cmax ↓72% (↓76% ↓67%)  14‑idrossi claritromicina Cmin ↓62% (↓66% ↓58%)  atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  atazanavir Cmax ↔6% (↓7% ↑20%)  atazanavir Cmin ↑91% (↑66% ↑121%)  Claritromicina può aumentare le concentrazioni di atazanavir e cobicistat. Ci si attende un aumento dell'esposizione alla claritromicina in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat e claritromicina. | Considerare l'uso di antibiotici alternativi. |
| **ANTIDIABETICI** | | |
| **metformina** | Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e le concentrazioni di metformina possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ. | Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente ed un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono EVOTAZ. |
| **ANTIFUNGINI** | | |
| **ketoconazolo 200 mg QD**  (atazanavir 400 mg QD) | Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir. | Si richiede cautela. Non sono disponibili raccomandazioni specifiche sul dosaggio per la co‑somministrazione di EVOTAZ con ketoconazolo o itraconazolo.  Se è necessaria la co‑somministrazione, la dose giornaliera di ketoconazolo o itraconazolo non deve superare 200 mg. |
| **itraconazolo** | Itraconazolo, come ketoconazolo, è un potente inibitore nonché un substrato di CYP3A4.  Le concentrazioni di ketoconazolo, itraconazolo e/o cobicistat possono aumentare in caso di co‑somministrazione di ketoconazolo o itraconazolo con EVOTAZ.  Il meccanismo d'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir, cobicistat e ketoconazolo o itraconazolo. |
| **voriconazolo** | Effetti non noti | Voriconazolo non deve essere co‑somministrato con EVOTAZ a meno che una valutazione del beneficio/rischio giustifichi l'uso di voriconazolo (vedere paragrafo 4.4). Il monitoraggio clinico può essere necessario in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ. |
| **fluconazolo 200 mg QD**  (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD) | Le concentrazioni di atazanavir e fluconazolo non sono state modificate significativamente quando atazanavir/ritonavir è stato somministrato con fluconazolo.  Le concentrazioni di fluconazolo possono aumentare in caso di co‑somministrazione con cobicistat. | È raccomandato il monitoraggio clinico in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ. |
| **ANTIGOTTA** | | |
| **colchicina** | Le concentrazioni plasmatiche di colchicina possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | EVOTAZ non deve essere co‑somministrato con colchicina in pazienti con compromissione renale o epatica.  **Dosaggio raccomandato di colchicina in caso di somministrazione con EVOTAZ in pazienti senza compromissione renale o epatica:** una riduzione della dose di colchicina o l'interruzione del trattamento con colchicina è raccomandato nei pazienti con funzione renale o epatica normale se è richiesto un trattamento con EVOTAZ. |
| **ANTIMICOBATTERICI** | | |
| **rifabutina 150 mg due volte a settimana**  (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD) | rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%)\*  rifabutina Cmax ↑149% (↑103% ↑206%)\*  rifabutina Cmin ↑40% (↑5% ↑87%)\*  25‑O‑desacetil‑rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)\*  25‑O‑desacetil‑rifabutina Cmax ↑677% (↑513% ↑883%)\*  25‑O‑desacetil‑rifabutina Cmin ↑1045% (↑715% ↑1510%)\*  \*Quando paragonata a rifabutina 150 mg QD da sola. AUC totale di rifabutina e 25‑O‑desacetil‑rifabutina ↑119% (↑78% ↑169%). | La co‑somministrazione di EVOTAZ e rifabutina non è raccomandata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte a settimana a giorni stabiliti (ad esempio: lunedì, mercoledì e venerdì). Un monitoraggio più attento degli eventi avversi associati a rifabutina, incluse neutropenia ed uveite, è giustificato da un atteso aumento dell'esposizione a rifabutina. Si raccomanda un'ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina a 150 mg due volte a settimana a giorni stabiliti per quei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg 3 volte a settimana. Si deve ricordare che il dosaggio di 150 mg due volte a settimana può fornire un'esposizione non ottimale a rifabutina, generando così un possibile rischio di resistenza alla rifamicina ed il fallimento del trattamento.  Si devono considerare le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV. |
| **rifabutina 150 mg a giorni alterni/elvitegravir 150 mg QD/cobicistat 150 mg QD** | cobicistat:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↓66%  rifabutina:  AUC: ↔8%  Cmax: ↔9%  Cmin: ↔6%  25‑O‑desacetil‑rifabutina:  AUC: ↑525%  Cmax: ↑384%  Cmin: ↑394%  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. |
| **rifampicina 600 mg QD**  (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD) | Rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 ed ha mostrato di causare una riduzione della AUC di atazanavir del 72% che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte della rifampicina. | Rifampicina riduce notevolmente le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e ciò può causare perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir. L'associazione di rifampicina ed EVOTAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **RIDUTTORI DI ACIDITÀ** | | |
| *Antagonisti dei Recettori H2* | | |
| **Senza tenofovir** | | |
| **famotidina 20 mg BID**  (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) in pazienti affetti da HIV | atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%)  atazanavir Cmax ↓20% (↓32% ↓7%)  atazanavir Cmin ↔1% (↓16% ↑18%) | **Per pazienti che non assumono tenofovir**, EVOTAZ QD da assumere con il cibo deve essere somministrato simultaneamente a, e/o almeno 10 ore dopo, una dose dell'antagonista dei recettori H2. La dose dell'antagonista dei recettori H2 non deve superare una dose paragonabile di famotidina 20 mg BID. |
| **Con tenofovir DF 300 mg QD** | | |
| **famotidina 20 mg BID**  (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg QD, somministrazione simultanea) | atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%)  atazanavir Cmax ↓9% (↓16% ↓1%)  atazanavir Cmin ↓19% (↓31% ↓6%)  Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir in quanto gli antagonisti dei recettori H2 aumentano il pH gastrico. | **Per pazienti che assumono tenofovir DF**, non è raccomandato co‑somministrare EVOTAZ con un antagonista dei recettori H2. |
| *Inibitori della pompa protonica* | | |
| **omeprazolo 40 mg QD**  (atazanavir 400 mg QD, 2 ore dopo omeprazolo) | atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%)  atazanavir Cmax ↓96% (↓96% ↓95%)  atazanavir Cmin ↓95% (↓97% ↓93%) | La co‑somministrazione di inibitori della pompa protonica con EVOTAZ non è raccomandata. |
| **omeprazolo 40 mg QD**  (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD, 2 ore dopo omeprazolo) | atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%)  atazanavir Cmax ↓72% (↓76% ↓68%)  atazanavir Cmin ↓78% (↓81% ↓74%) |
| **omeprazolo 20 mg QD al mattino**  (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD la sera, 12 ore dopo omeprazolo) | atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%)  atazanavir Cmax ↓39% (↓64% ↓19%)  atazanavir Cmin ↓46% (↓59% ↓29%)  Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir in quanto gli inibitori della pompa protonica aumentano il pH gastrico. |
| *Antiacidi* | | |
| **antiacidi e medicinali contenenti tamponi** | La riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir può essere causata dall'aumento del pH gastrico nel caso in cui gli antiacidi, inclusi i medicinali tamponati, vengano somministrati con EVOTAZ. | EVOTAZ deve essere somministrato 2 ore prima o 1 ora dopo l'assunzione di antiacidi o di medicinali tamponati. |
| **ANTAGONISTI DEGLI ADRENORECETTORI ALFA 1** | | |
| **alfuzosina** | Potenziale aumento delle concentrazioni di alfuzosina che può portare ad ipotensione.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **ANTICOAGULANTI** | | |
| **dabigatran** | La co‑somministrazione con EVOTAZ può aumentare i livelli plasmatici di dabigatran con effetti simili a quelli visti con altri forti inibitori di P‑gp.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di P‑gp da parte di cobicistat. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con dabigatran è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **warfarin** | La co‑somministrazione con EVOTAZ può aumentare le concentrazioni plasmatiche di warfarin.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | La co‑somministrazione con EVOTAZ può provocare sanguinamento grave e/o potenzialmente fatale a causa dell'aumentata esposizione al warfarin e non è stata studiata. Si raccomanda il monitoraggio dell'INR. |
| apixaban  edoxaban  rivaroxaban | La co‑somministrazione con EVOTAZ può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli Anticoagulanti Orali ad Azione Diretta (DOAC), il che può determinare un aumento del rischio di sanguinamento.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e/o della P‑gp da parte di cobicistat. | La co‑somministrazione di apixaban, edoxaban o rivaroxaban non è raccomandata con EVOTAZ. |
| ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI | | |
| ticagrelor | La co‑somministrazione di EVOTAZ e ticagrelor può aumentare le concentrazioni dell'antiaggregante piastrinico.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A e/o della P‑gp da parte di atazanavir e cobicistat. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con ticagrelor è controindicata.  Si raccomanda l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono influenzati dall'inibizione o induzione del CYP (ad es. prasugrel) (vedere paragrafo 4.3). |
| clopidogrel | La co‑somministrazione di EVOTAZ con clopidogrel può portare ad una potenziale riduzione dell'attività antiaggregante di clopidogrel.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con clopidogrel non è raccomandata.  Si raccomanda l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono influenzati dall'inibizione o induzione del CYP (ad es. prasugrel). |
| prasugrel | Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat. Ci si attende che l'attività antiaggregante sia adeguata. | Non sono necessari aggiustamenti della dose di prasugrel. |
| **ANTIEPILETTICI** | | |
| carbamazepina  fenobarbital  fenitoina | Ci si attende che questi antiepilettici riducano le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A da parte dell'antiepilettico. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con questi antiepilettici è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **ANTISTAMINICI** | | |
| astemizolo  terfenadina | EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con astemizolo e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI** | | |
| *Antineoplastici* | | |
| **irinotecan** | Atazanavir inibisce l'UGT e può interferire con il metabolismo di irinotecan, determinando un aumento di tossicità da irinotecan. | Se EVOTAZ è co‑somministrato con irinotecan, i pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse correlate a irinotecan. |
| dasatinib  nilotinib  vinblastina  vincristina | Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat. | Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali antitumorali. |
| apalutamide | Potenziale diminuzione sostanziale delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir e cobicistat, che può determinare la perdita della risposta virologica di EVOTAZ e una possibile resistenza ad atazanavir o ad altri inibitori delle proteasi.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di apalutamide. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con apalutamide è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| encorafenib  ivosidenib | Potenziale perdita della risposta virologica di EVOTAZ, sviluppo di resistenza e rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di encorafenib o ivosidenib. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con encorafenib o ivosidenib è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| *Immunosoppressori* | | |
| ciclosporina  tacrolimus  sirolimus | Le concentrazioni di questi immunosoppressori possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | Si raccomanda un controllo più frequente delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori quando co‑somministrati EVOTAZ. |
| **ANTIPSICOTICI** | | |
| pimozide  quetiapina  lurasidone | Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A da parte di atazanavir e cobicistat. | L'associazione di pimozide, quetiapina o lurasidone ed EVOTAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **CARDIOVASCOLARI** | | |
| *Antiaritmici* | | |
| disopiramide  flecainide  mexiletina  propafenone | Le concentrazioni di questi medicinali antiaritmici possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A da parte di atazanavir e cobicistat. | La co‑somministrazione con EVOTAZ può causare reazioni avverse gravi e/o potenzialmente pericolose per la vita. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche di questi medicinali in caso di uso concomitante con EVOTAZ. |
| amiodarone  dronedarone  chinidina  lidocaina sistemica | Le concentrazioni di questi medicinali antiaritmici possono aumentare in caso di co somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A da parte di atazanavir e cobicistat. | Amiodarone, dronedarone, chinidina e lidocaina sistemica hanno una ristretta finestra terapeutica e sono controindicati a causa della potenziale inibizione del CYP3A da parte di EVOTAZ (vedere paragrafo 4.3). |
| **digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat**  (150 mg dosi multiple) | Le concentrazioni plasmatiche di digossina possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  digossina:  AUC: ↔  Cmax: ↑41%  Cmin: non determinato  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di P‑gp da parte di cobicistat. | Il picco di concentrazione di digossina aumenta in caso di co‑somministrazione con cobicistat. In caso di somministrazione con EVOTAZ, titolare la dose e monitorare le concentrazioni di digossina. Inizialmente deve essere prescritta la dose più bassa di digossina. |
| *Antipertensivi* | | |
| metoprololo  timololo | Le concentrazioni dei betabloccanti possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP2D6 da parte di cobicistat. | In caso di co‑somministrazione con EVOTAZ si raccomanda il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose dei beta‑bloccanti. |
| *Calcio‑antagonisti* | | |
| **bepridil** | EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto. | La co‑somministrazione con bepridil è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **diltiazem 180 mg QD**  (atazanavir 400 mg QD) | diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  diltiazem Cmax ↑98% (↑78% ↑119%)  diltiazem Cmin ↑142% (↑114% ↑173%)  desacetil‑diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  desacetil‑diltiazem Cmax ↑172% (↑144% ↑203%)  desacetil‑diltiazem Cmin ↑121% (↑102% ↑142%)  Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di atazanavir. Si è osservato un aumento del massimo intervallo PR rispetto ad atazanavir somministrato da solo.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | L'esposizione a diltiazem ed al suo metabolita, desacetil‑diltiazem, è aumentata quando diltiazem è co‑somministrato con atazanavir, un componente di EVOTAZ. Si deve considerare una riduzione del 50% della dose iniziale di diltiazem e si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico. |
| amlodipina  felodipina  nicardipina  nifedipina  verapamil | Le concentrazioni di questi calcio‑antagonisti possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | Si richiede cautela. Deve essere considerato l'aumento graduale della dose dei calcio‑antagonisti. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico.  Quando questi medicinali sono co‑somministrati con EVOTAZ, si raccomanda il monitoraggio clinico dell'effetto terapeutico e degli eventi avversi. |
| *Antagonisti dei recettori dell'endotelina* | | |
| **bosentan** | La co‑somministrazione di bosentan con cobicistat può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di bosentan. | Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.  La co‑somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| antagonista del recettore dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)  **elagolix** | ↓atazanavir  ↓cobicistat  ↑elagolix  Il meccanismo dell'interazione è l'aumento previsto dell'esposizione a elagolix in presenza di inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat. | Quando elagolix viene somministrato con EVOTAZ, le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat possono diminuire. L'uso concomitante di elagolix 200 mg due volte al giorno con EVOTAZ per oltre 1 mese non è raccomandato a causa del potenziale rischio di eventi avversi quali perdita ossea e aumenti delle transaminasi epatiche. Limitare l'uso concomitante di elagolix 150 mg una volta al giorno con EVOTAZ a 6 mesi. Inoltre, monitorare le risposte virologiche a causa della potenziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir/cobicistat. |
| **CORTICOSTEROIDI** | | |
| desametasone e altri corticosteroidi metabolizzati da CYP3A | La co‑somministrazione con desametasone o altri corticosteroidi (tutte le vie di somministrazione) induttori del CYP3A può causare una perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir.  Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte del desametasone e l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat. | La co‑somministrazione con corticosteroidi metabolizzati dal CYP3A, in particolare per l'utilizzo a lungo termine, può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica. Occorre valutare il potenziale beneficio del trattamento a fronte del rischio di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi.  Per la co‑somministrazione di corticosteroidi impiegati per via cutanea sensibili all'inibizione del CYP3A4, consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del corticosteroide per informazioni sulle condizioni o gli utilizzi che determinano un aumento del suo assorbimento sistemico. |
| **corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A**  (compreso betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone). | Interazioni non studiate con uno qualsiasi dei componenti di EVOTAZ.  Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare quando somministrati in concomitanza a EVOTAZ, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo. | L’utilizzo concomitante di EVOTAZ e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (per esempio fluticasone propionato o altri corticosteroidi assunti per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.  La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente non superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l’assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l’impiego di corticosteroidi alternativi che sono metabolizzati in misura minore dal CYP3A, ad esempio beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l’utilizzo a lungo termine. |
| inibitori delle chinasi  fostamatinib | ↑R406 metabolita attivo del fostamatinib  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat. | L'uso concomitante di fostamatinib con EVOTAZ può aumentare la concentrazione plasmatica di R406, il metabolita attivo di fostamatinib. Monitorare per tossicità dell'esposizione a R406 che possono causare eventi avversi correlati alla dose, come epatotossicità e neutropenia. Può essere necessaria una riduzione della dose di fostamatinib. |
| ***ANTIDEPRESSIVI*** | | |
| *Altri antidepressivi:* | | |
| **trazodone** | Le concentrazioni plasmatiche di trazodone possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | In caso di co‑somministrazione di trazodone ed EVOTAZ, l'associazione deve essere usata con cautela e si deve considerare una dose più bassa di trazodone. |
| **DISFUNZIONE ERETTILE** | | |
| *Inibitori della PDE5* | | |
| sildenafil  tadalafil  vardenafil  avanafil | Sildenafil, tadalafil e vardenafil sono metabolizzati dal CYP3A4. La co‑somministrazione con EVOTAZ può causare aumenti delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed un aumento delle reazioni avverse associate alla PDE5, inclusi ipotensione, modificazioni della visione e priapismo.  Il meccanismo di questa interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | I pazienti devono essere informati di questi possibili effetti indesiderati quando usano gli inibitori della PDE5 per la disfunzione erettile con EVOTAZ (vedere paragrafo 4.4).  Per il trattamento della disfunzione erettile, in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ, sildenafil deve essere somministrato con cautela alle dosi ridotte di 25 mg ogni 48 ore; tadalafil deve essere usato con cautela alle dosi ridotte di 10 mg ogni 72 ore; vardenafil deve essere somministrato con cautela alle dosi ridotte non superiori a 2,5 mg in 72 ore.  Aumentare il monitoraggio per evidenziare eventuali reazioni avverse.  L'associazione di avanafil ed EVOTAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3).  Vedere anche IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE in questa tabella per ulteriori informazioni sulla co‑somministrazione di EVOTAZ con sildenafil. |
| **PRODOTTI DI ORIGINE VEGETALE** | | |
| **Erba di S. Giovanni**  (*Hypericum perforatum*) | Con l'uso concomitante dell'Erba di San Giovanni ed EVOTAZ si può verificare una significativa riduzione dei livelli plasmatici di cobicistat ed atazanavir. L'effetto può essere dovuto ad una induzione del CYP3A4. C'è il rischio di una perdita dell'effetto terapeutico e di sviluppo di resistenza ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3). | La co‑somministrazione di EVOTAZ con prodotti contenenti l'Erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **CONTRACCETTIVI ORMONALI** | | |
| progestinici/estrogeni | Le concentrazioni di etinilestradiolo e noretindrone aumentano quando un contraccettivo orale di associazione contenente queste due sostanze è co‑somministrato con atazanavir. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del metabolismo da parte di atazanavir.  Gli effetti della co‑somministrazione di EVOTAZ su progestinici ed estrogeni non sono noti. | La co‑somministrazione di EVOTAZ con contraccettivi ormonali deve essere evitata. Si raccomanda un metodo contraccettivo alternativo affidabile (non ormonale). |
| **drospirenone/etinilestradiolo 3 mg/0,02 mg dose singola**  (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno) | drospirenone AUC: ↑ 130%  drospirenone Cmax: ↔  drospirenone Cmin: Non calcolato  etinilestradiolo AUC: ↔  etinilestradiolo Cmax: ↔  etinilestradiolo Cmin: Non calcolato | Le concentrazioni plasmatiche di drospirenone sono aumentate in seguito alla co‑somministrazione di drospirenone/etinilestradiolo con atazanavir/cobicistat. Se drospirenone/etinilestradiolo è co‑somministrato con atazanavir/cobicistat, si raccomanda il monitoraggio clinico a causa della potenziale iperpotassiemia. |
| **AGENTI CHE MODIFICANO IL PROFILO LIPIDICO** | | |
| **lomitapide** | La co‑somministrazione di lomitapide con uno qualsiasi dei componenti di EVOTAZ non è stata studiata.  Lomitapide è altamente dipendente dal CYP3A4 per il proprio metabolismo e la co‑somministrazione con EVOTAZ può causare un aumento delle concentrazioni di lomitapide. | C'è un potenziale rischio di aumento marcato dei livelli delle transaminasi ed epatotossicità associato con l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide.  La co‑somministrazione di EVOTAZ con lomitapide è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| *Inibitori dell'HMG‑CoA reduttasi* | | |
| simvastatina  lovastatina | Simvastatina e lovastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il loro metabolismo e la co‑somministrazione con EVOTAZ può causare un aumento delle concentrazioni. | La co‑somministrazione di simvastatina o lovastatina con EVOTAZ è controindicata a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3). |
| **atorvastatina 10 mg dose singola**  (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno) | atorvastatina AUC: ↑ 822%  atorvastatina Cmax: ↑ 1785%  atorvastatina Cmin: Non calcolato  *atazanavir AUC ↓5%*  *atazanavir Cmax ↓7%*  *atazanavir Cmin ↓10%* | Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono aumentate quando co‑somministrata con atazanavir/cobicistat.  La co‑somministrazione di atorvastatina ed EVOTAZ non è raccomandata. |
| pravastatina  fluvastatina  pitavastatina | Sebbene non studiate, esiste la possibilità di un incremento dell'esposizione alla pravastatina o alla fluvastatina quando sono co‑somministrate con gli inibitori delle proteasi. La pravastatina non è metabolizzata dal CYP3A4. La fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.  Le concentrazioni plasmatiche di pitavastatina possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ. | Si deve esercitare cautela. |
| **rosuvastatina (10 mg dose singola)**  (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno) | rosuvastatina AUC: ↑ 242%  rosuvastatina Cmax: ↑ 958%  rosuvastatina Cmin: Non calcolato  *atazanavir AUC: ↔*  *atazanavir Cmax:↔*  *atazanavir Cmin: ↑ 6%* | Le concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina aumentano quando co‑somministrata con atazanavir/cobicistat.  Quando la co‑somministrazione è necessaria, non superare 10 mg al giorno di rosuvastatina; si raccomanda il monitoraggio clinico per la sicurezza (ad es. miopatia). |
| **BETA‑AGONISTI INALATORI** | | |
| **salmeterolo** | La co‑somministrazione con EVOTAZ può portare ad un aumento delle concentrazioni di salmeterolo e ad un aumento degli eventi avversi associati al salmeterolo.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | La co‑somministrazione di salmeterolo ed EVOTAZ non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). |
| **DERIVATI DELL'ERGOT** | | |
| diidroergotamina  ergometrina  ergotamina  metilergonovina | EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto. | La co‑somministrazione di EVOTAZ e questi derivati dell'ergot è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |
| **NEUROLETTICI** | | |
| perfenazina  risperidone  tioridazina | La co‑somministrazione di neurolettici con EVOTAZ può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei neurolettici.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e/o del CYP2D6 da parte di atazanavir e/o cobicistat. | Una riduzione della dose dei neurolettici metabolizzati da CYP3A o CYP2D6 può essere necessaria in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ. |
| **OPPIODI** | | |
| **buprenorfina, QD, dose stabile di mantenimento**  (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD) | buprenorfina AUC ↑67%  buprenorfina Cmax ↑37%  buprenorfina Cmin ↑69%  norbuprenorfina AUC ↑105%  norbuprenorfina Cmax ↑61%  norbuprenorfina Cmin ↑101%  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e dell'UGT1A1 da parte di atazanavir.  Le concentrazioni di atazanavir non sono state significativamente modificate. | La co‑somministrazione richiede un controllo clinico degli effetti cognitivi e di sedazione. Si può considerare una riduzione della dose della buprenorfina. |
| **buprenorfina/naloxone in associazione con cobicistat** | buprenorfina AUC: ↑35%  buprenorfina Cmax: ↔  buprenorfina Cmin: ↑66%  naloxone AUC: ↓28%  naloxone Cmax: ↓28%  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat. |
| **metadone, dose stabile di mantenimento**  (atazanavir 400 mg QD) | Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone, quando co‑somministrato con atazanavir. Dal momento che cobicistat ha mostrato di non avere un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone, non sono attese interazioni se il metadone è co‑somministrato con EVOTAZ. | Se il metadone è co‑somministrato con EVOTAZ, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. |
| **IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE** | | |
| *Inibitori della PDE5* | | |
| **sildenafil** | La co‑somministrazione con EVOTAZ può portare ad un aumento delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 e ad un aumento degli eventi avversi associati agli inibitori della PDE5.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat. | Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace per sildenafil quando utilizzato in associazione con EVOTAZ per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare. Sildenafil, quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare, è controindicato (vedere paragrafo 4.3). |
| **SEDATIVI/IPNOTICI** | | |
| midazolam  triazolam | Midazolam e triazolam sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4. La co‑somministrazione con EVOTAZ può causare un elevato aumento della concentrazione di queste benzodiazepine. Per estrapolazione dai dati osservati con altri inibitori del CYP3A4, sono attesi aumenti delle concentrazioni significativamente maggiori a seguito di somministrazione orale di midazolam. Dati sull'uso concomitante di midazolam per via parenterale con altri inibitori delle proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3‑4 volte dei livelli plasmatici di midazolam. | EVOTAZ non deve essere co‑somministrato con triazolam o midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna fare attenzione alla co‑somministrazione di EVOTAZ con midazolam per via parenterale. Se EVOTAZ viene co‑somministrato con midazolam per via parenterale, questo deve essere fatto presso una unità di terapia intensiva o simile che assicuri un attento controllo clinico ed appropriata assistenza medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione l'aggiustamento del dosaggio di midazolam, soprattutto se viene somministrata più di una dose di midazolam. |
| buspirone  clorazepato  diazepam  estazolam  flurazepam  zolpidem | Le concentrazioni di questi sedativi/ipnotici possono aumentare in caso di co‑somministrazione con EVOTAZ.  Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat. | Per questi sedativi/ipnotici può essere necessario ridurre la dose e si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni. |
| **REGOLATORI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE** | | |
| **cisapride** | EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto. | La co‑somministrazione di EVOTAZ e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3). |

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

EVOTAZ non è raccomandato durante la gravidanza né deve essere iniziato in pazienti in stato di gravidanza; si raccomanda un regime alternativo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Questo è dovuto ai livelli sostanzialmente più bassi di cobicistat e, di conseguenza, ai livelli più bassi degli antiretrovirali co‑somministrati, incluso atazanavir, durante il secondo e terzo trimestre, rispetto al postpartum.

Gli studi sugli animali con EVOTAZ non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Atazanavir, un componente attivo di EVOTAZ, è stato rilevato nel latte materno. Non è noto se cobicistat/i metaboliti siano escreti nel latte materno. Studi negli animali hanno dimostrato l'escrezione di cobicistat/dei metaboliti nel latte. A causa della possibile trasmissione del virus HIV e delle potenziali reazioni avverse gravi nei neonati allattati con latte materno, è necessario informare le madri di non allattare se assumono EVOTAZ.

Fertilità

L'effetto di EVOTAZ sulla fertilità negli esseri umani non è stato studiato. In uno studio non clinico di fertilità e sviluppo embrionale precoce sui ratti, atazanavir ha alterato il ciclo estrale senza effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sull'effetto di cobicistat sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di cobicistat sulla fertilità.

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

EVOTAZ altera in modo lieve la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si possono verificare capogiri in seguito alla somministrazione di regimi contenenti atazanavir e cobicistat (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di EVOTAZ è basato sui dati disponibili dagli studi clinici condotti con atazanavir, atazanavir potenziato con cobicistat o ritonavir e sui dati post‑marketing.

Poiché EVOTAZ contiene atazanavir e cobicistat, ci si possono attendere reazioni avverse associate a ciascuno dei singoli componenti.

In uno studio di Fase III (GS‑US‑216‑0114), le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel gruppo atazanavir potenziato con cobicistat sono state associate ad un aumento dei livelli di bilirubina (vedere Tabella 2).

In due studi clinici controllati, in cui i pazienti hanno ricevuto atazanavir da solo (400 mg una volta al giorno) o atazanavir (300 mg al giorno) potenziato con ritonavir (100 mg al giorno), le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state nausea, diarrea ed ittero. Nella maggioranza dei casi, l'ittero era riferito da poche settimane a pochi mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Durante la sorveglianza post‑marketing è stata riportata malattia renale cronica in pazienti con infezione da HIV trattati con atazanavir, con o senza ritonavir (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle Reazioni Avverse

Le reazioni avverse sono elencate per sistemi e organi e frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100) e raro (≥ 1/10.000, 1/1.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

| **Classificazione per sistemi e organi**  **Frequenza** | **Reazioni avverse** |
| --- | --- |
| *Disturbi del sistema immunitario* | |
| non comune | ipersensibilità |
| *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* | |
| Comune | aumento dell'appetito |
| non comune | perdita di peso, guadagno ponderale, anoressia |
| *Disturbi psichiatrici* | |
| Comune | insonnia, sogni anormali |
| non comune | depressione, disturbi del sonno, disorientamento, ansia |
| *Patologie del sistema nervoso* | |
| Comune | cefalea, capogiri, sonnolenza, disgeusia |
| non comune | neuropatia periferica, sincope, amnesia |
| *Patologie dell'occhio* | |
| molto comune | ittero oculare |
| *Patologie cardiache* | |
| non comune | torsioni di puntaa |
| Raro | prolungamento dell'intervallo QTca, edema, palpitazione |
| *Patologie vascolari* | |
| non comune | ipertensione |
| *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche* | |
| non comune | dispnea |
| *Patologie gastrointestinali* | |
| molto comune | nausea |
| Comune | vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza, bocca secca |
| non comune | pancreatite, gastrite, stomatiteaftosa |
| *Patologie epatobiliari* | |
| molto comune | ittero |
| Comune | iperbilirubinemia |
| non comune | epatite, colelitiasia, colestasia |
| Raro | epatosplenomegalia, colecistitea |
| *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* | |
| Comune | eruzione cutanea |
| non comune | prurito, eritema multiformea,b, eruzioni cutanee tossichea,b, eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)a,b, angioedemaa, orticaria, alopecia |
| Raro | sindrome di Stevens‑Johnsona,b, eruzione cutanea vescicolo‑bollosa, eczema, vasodilatazione |
| *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo* | |
| non comune | mialgia, atrofia muscolare, artralgia |
| Raro | miopatia |
| *Patologie renali e urinarie* | |
| non comune | nefrolitiasia, ematuria, proteinuria, pollachiuria, nefrite interstiziale, malattia renale cronicaa |
| Raro | dolore renale |
| *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella* | |
| non comune | ginecomastia |
| *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione* | |
| Comune | stanchezza |
| non comune | piressia, astenia, dolore toracico, malessere |
| Raro | alterazione dell’andatura |

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

b Per maggiori dettagli, vedere il paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Sindrome da riattivazione immunitaria e disturbi autoimmuni*

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

*Osteonecrosi*

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

*Parametri metabolici*

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

*Rash e sindromi associate*

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

Con l'uso di atazanavir sono stati riportati sindrome di Stevens‑Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche ed eruzione cutanea indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

*Compromissione renale*

È stato dimostrato che cobicistat, un componente di EVOTAZ, riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. L'aumento della creatinina sierica dal basale unicamente a causa dell'effetto inibitorio di cobicistat non supera generalmente 0,4 mg/dL.

Nello studio GS‑US‑216‑0114, le riduzioni della clearance stimata della creatinina si sono verificate precocemente durante il trattamento con cobicistat e successivamente si sono stabilizzate. La variazione media (± DS) della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) con il metodo di Cockcroft‑Gault dopo 144 settimane di trattamento è stata -15,1 ± 16,5 mL/min nel gruppo atazanavir potenziato con cobicistat più associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF e -8,0 ± 16,8 mL/min nel gruppo atazanavir potenziato con ritonavir più associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF.

*Effetti sul fegato*

Nello studio GS‑US‑216‑0114, in 144 settimane di trattamento, l’iperbilirubinemia (> 1 x limite massimo della norma) è stata comune: 97,7% nel gruppo atazanavir potenziato con cobicistat più associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF, e 97,4% nel gruppo atazanavir potenziato con ritonavir più associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF. Tuttavia, una percentuale maggiore di pazienti del gruppo atazanavir potenziato con cobicistat ha presentato aumenti della bilirubina totale > 2 x limite massimo della norma rispetto ai pazienti del gruppo atazanavir potenziato con ritonavir (88,0% vs 80,9%). La frequenza di interruzione del medicinale sperimentale a causa di eventi avversi correlati alla bilirubina è stata bassa e simile nei due gruppi (4,9% nel gruppo potenziato con cobicistat e 4,0% nel gruppo potenziato con ritonavir). Un aumento > 3 x limite massimo della norma di alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi è stato registrato nel 12,8% dei soggetti del gruppo potenziato con cobicistat e nel 9,0% del gruppo potenziato con ritonavir.

*Alterazioni di laboratorio*

L'alterazione di laboratorio più frequentemente riportata in pazienti sottoposti a schemi terapeutici contenenti atazanavir ed uno o più NRTI è stata una bilirubinemia totale elevata riportata soprattutto come aumento della bilirubina indiretta [non coniugata] elevata (87% Grado 1, 2, 3 o 4). Un aumento dei valori della bilirubina totale di Grado 3 o 4 è stato osservato nel 37% (6% Grado 4). Tra i pazienti già sottoposti a precedente terapia antiretrovirale, trattati con atazanavir 300 mg, una volta al giorno, con 100 mg di ritonavir, una volta al giorno, per una durata mediana di 95 settimane, il 53% ha avuto aumenti della bilirubina totale di Grado 3‑4. Tra i pazienti naïve trattati con atazanavir 300 mg una volta al giorno con 100 mg di ritonavir una volta al giorno per una durata mediana di 96 settimane, il 48% ha avuto aumenti della bilirubina totale di Grado 3‑4 (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Popolazione pediatrica

*Pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e <12 anni*

Negli studi clinici, pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e meno di 18 anni hanno avuto una durata media di trattamento con atazanavir di 115 settimane. In tali studi il profilo di sicurezza nel complesso era paragonabile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatrici sono stati riportati sia blocco atrioventricolare asintomatico di primo grado (23%) che di secondo grado (1%). L'alterazione di laboratorio riportata più frequentemente nei pazienti pediatrici che avevano ricevuto atazanavir è stata l'aumento della bilirubina totale (≥ 2,6 volte il limite massimo della norma, Grado 3‑4) nel 45% dei pazienti.

*Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e <18 anni e che pesano più di 35 kg*

La sicurezza di atazanavir somministrato con cobicistat più due NRTIs (N = 14) è stata valutata in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni, infetti da HIV‑1, virologicamente soppressi, per 48 settimane in uno studio clinico in aperto (GS‑US‑216‑0128). In questo studio, il profilo di sicurezza di atazanavir e cobicistat era simile a quello negli adulti.

Altre popolazioni speciali

*Pazienti co‑infettati con il virus dell'epatite B e/o epatite C*

I pazienti coinfetti con il virus dell'epatite B e/o C sembravano mostrare più facilmente dei valori elevati di transaminasi epatiche al basale rispetto a coloro i quali non soffrivano di epatite cronica virale. Non si è osservata alcuna differenza nella frequenza degli innalzamenti della bilirubina fra questi pazienti e quelli senza epatite virale. La frequenza di epatiti da trattamento o aumenti delle transaminasi nei pazienti co‑infetti è stata paragonabile tra i regimi contenenti atazanavir e quelli con i medicinali di confronto (vedere paragrafo 4.4).

*Pazienti con co‑infezione cronica da epatite B o virus dell'epatite C*

Nello studio GS‑US‑216‑0114, il 3,6% dei soggetti era positivo agli antigeni di superficie del virus dell’epatite B e il 5,3% era sieropositivo al virus dell’epatite C. I soggetti con significative alterazioni dei test di funzionalità epatica avevano generalmente transaminasi anormali al basale (AST o ALT), sottolineando una co‑infezione da epatite B o C acuta o cronica, assunzione concomitante di medicinali epatotossici (ad esempio, isoniazide), o una storia medica di alcolismo o di abuso di alcol.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza nell'uomo di un sovradosaggio acuto con EVOTAZ è limitata.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da EVOTAZ. In caso di sovradosaggio con EVOTAZ, il paziente deve essere monitorato per evidenziare un'eventuale tossicità. Il trattamento deve consistere in misure generali di supporto, comprendenti il monitoraggio dei segni vitali, l'ECG e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. Poiché atazanavir e cobicistat sono estesamente metabolizzati dal fegato ed altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa di questo medicinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali ad uso sistemico; antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR15

Meccanismo d'azione

EVOTAZ è un'associazione a dose fissa del medicinale antivirale atazanavir potenziato dal potenziatore farmacocinetico cobicistat.

*Atazanavir*

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

*Cobicistat*

Cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo dei citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati di CYP3A, come atazanavir, la cui biodisponibilità è limitata e l'emivita è più breve a causa del metabolismo CYP3A‑dipendente.

Attività antivirale *in vitro*

*Atazanavir*

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

*Cobicistat*

Cobicistat non possiede un'attività antivirale.

Effetti farmacodinamici

*Effetto di cobicistat sulla farmacocinetica di atazanavir*

L'effetto antiretrovirale di EVOTAZ è dovuto al componente atazanavir. L'attività di cobicistat come potenziatore farmacocinetico di atazanavir è stata dimostrata in studi di farmacocinetica. In questi studi di farmacocinetica, l'esposizione di atazanavir 300 mg con cobicistat 150 mg era coerente con quella osservata in caso di potenziamento con ritonavir 100 mg. EVOTAZ è bioequivalente ad atazanavir 300 mg una volta al giorno in associazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno co‑somministrati come agenti singoli (vedere paragrafo 5.2).

Efficacia e sicurezza clinica

*In pazienti infetti da HIV‑1 naïve al trattamento*

La sicurezza e l'efficacia di atazanavir con cobicistat in pazienti infetti da HIV‑1 sono state valutate nello studio di Fase 3 randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo GS‑US‑216‑0114 in pazienti infetti da HIV‑1 naïve al trattamento, con clearance stimata della creatinina al basale superiore a 70 mL/min (n = 692).

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere atazanavir 300 mg e cobicistat 150 mg una volta al giorno oppure atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg una volta al giorno, entrambi con regime di base fisso contenente tenofovir DF 300 mg ed emtricitabina 200 mg somministrato sotto forma di compressa di associazione a dose fissa. La randomizzazione è stata stratificata tramite screening del livello di HIV‑1 RNA (≤ 100.000 copie/mL o > 100.000 copie/mL). La percentuale di risposta virologica è stata determinata in entrambi i bracci di trattamento e la risposta virologica è stata definita come il raggiungimento di una carica virale non rilevabile (< 50 copie/mL di HIV‑1 RNA). I virus risultavano suscettibili ad atazanavir, emtricitabina e tenofovir DF al basale.

Le caratteristiche demografiche e basali erano simili nei gruppi di atazanavir con cobicistat e atazanavir con ritonavir. L'età media dei soggetti era di 36 anni (range: 19‑70). L'HIV‑1 RNA plasmatico mediano al basale era 4,81 log10copie/mL (range: 3,21‑6,44). La conta mediana al baseline delle cellule CD4+ era 352 cellule/mm3 (range: 1‑1455) e il 16,9% aveva la conta delle cellule CD4+ ≤ 200 cellule/mm3. La percentuale di soggetti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL è stata del 39,7%. I risultati del trattamento alle Settimane 48 e 144 per lo studio GS‑US‑216‑0114 sono presentati nella Tabella 3.

Tabella 3: Esito virologico del trattamento randomizzato nello studio GS‑US‑216‑0114 alle Settimane 48a e 144b

|  | **Settimana 48** | | **Settimana 144** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Atazanavir e cobicistatf**  **(n = 344)** | **Atazanavir e ritonavirf**  **(n = 348)** | **Atazanavir e cobicistatf**  **(n = 344)** | **Atazanavir e ritonavirf**  **(n = 348)** |
| **Successo virologico**  HIV‑1 RNA < 50 copie/mL | 85% | 87% | 72% | 74% |
| Differenza di trattamento | ‑2,2% (IC 95% =‑7,4%, 3,0%) | | ‑2,1% (IC 95% =‑8,7%, 4,5%) | |
| **Fallimento virologicoc** | 6% | 4% | 8% | 5% |
| **Nessun dato virologico nella finestra di osservazione della Settimana 48 o della Settimana 144** | 9% | 9% | 20% | 21% |
| Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decessod | 6% | 7% | 11% | 11% |
| Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi ed ultimo HIV‑1 RNA disponibile < 50 copie/mLe | 3% | 2% | 8% | 10% |
| Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale | 0% | 0% | < 1% | < 1% |

a Finestra di osservazione della Settimana 48 tra i Giorni 309 e 378 (inclusi).

b Finestra di osservazione della Settimana 144 tra i Giorni 967 e 1.050 (inclusi).

c Include i soggetti con ≥ 50 copie/mL nella finestra della Settimana 48 o 144, i soggetti che hanno interrotto prematuramente l'assunzione a causa di mancata efficacia o perdita dell'efficacia, i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia e che al momento dell'interruzione presentavano una carica virale ≥ 50 copie/mL.

d Include i pazienti che hanno interrotto l'assunzione a causa di eventi avversi (EA) o decesso in qualsiasi momento dal Giorno 1 alla finestra di osservazione se non sono stati ottenuti dati virologici sul trattamento nella finestra specificata.

e Include i soggetti che hanno interrotto l'assunzione per ragioni diverse da eventi avversi, decesso o mancata efficacia o perdita dell'efficacia, cioè ritiro del consenso, assenti al follow‑up.

f Più regime di base con associazione a dose fissa di emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg.

Atazanavir con cobicistat e associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF non è stato inferiore nel raggiungimento di HIV‑1 RNA < 50 copie/mL rispetto ad atazanavir con ritonavir e associazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF.

Nello studio GS‑US‑216‑0114, l'aumento medio dal basale della conta delle cellule CD4+ alle Settimane 48 e 144 è stato, rispettivamente, di 213 e 310 cellule/mm3 nei pazienti che avevano ricevuto atazanavir potenziato con cobicistat e di 219 e 332 cellule/mm3 nei pazienti che avevano ricevuto atazanavir potenziato con ritonavir.

Resistenza

Il profilo di resistenza di EVOTAZ è guidato da atazanavir. Cobicistat non seleziona mutazioni di HIV associate a resistenza, data la sua mancanza di attività antivirale.

*Atazanavir*

Durante studi clinici condotti su pazienti naïve al precedente trattamento antiretrovirale, trattati con atazanavir non potenziato, la sostituzione I50L, a volte in associazione con una modificazione in A71V, è la sostituzione della resistenza tipica per atazanavir. I livelli di resistenza ad atazanavir sono risultati compresi tra 3,5 e 29 volte senza evidenza di resistenza crociata fenotipica ad altri PI. Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di REYATAZ.

*Atazanavir con cobicistat*

Sono disponibili dati limitati sullo sviluppo della resistenza ad atazanavir potenziato con cobicistat.

In un'analisi dei soggetti in fallimento terapeutico che hanno ricevuto atazanavir 300 mg co‑somministrato con cobicistat 150 mg fino alla settimana 144 nello studio GS‑US‑216‑0114, dati genotipici valutabili di campioni appaiati al basale e al fallimento del trattamento sono disponibili per tutti i 21 casi di fallimento virologico in questo gruppo (6%, 21/344). Tra i 21 soggetti, 3 hanno sviluppato la sostituzione M184V associata a resistenza ad emtricitabina. Nessun soggetto ha sviluppato la sostituzione K65R associata a resistenza a tenofovir o la sostituzione K70E o qualsiasi sostituzione primaria associata a resistenza agli inibitori della proteasi. Per il gruppo che ha ricevuto atazanavir 300 mg co‑somministrato con ritonavir 100 mg sono disponibili dati genotipici per tutti i 19 casi di fallimento virologico (5%, 19/348). Tra i 19 pazienti, uno ha sviluppato la sostituzione M184V associata a resistenza ad emtricitabina senza sostituzioni associate a resistenza a tenofovir o ad inibitori della proteasi.

Popolazione pediatrica

*Pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e <12 anni o che pesano meno di 35 kg*

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con EVOTAZ per il trattamento dell'infezione da HIV‑1 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

*Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e <18 anni e che pesano più di 35 kg*

La sicurezza e l'efficacia di atazanavir con cobicistat sono state valutate in uno Studio di fase 2/3 in aperto GS‑US‑216‑0128 in pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e< 18 anni, infetti da HIV‑1, virologicamente soppressi, con clearance stimata della creatinina al basale ≥ 90 mL/min. Quattordici pazienti hanno ricevuto atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno, somministrati con un regime di base contenente due NRTIs.

L'età mediana dei pazienti era 14 anni (range: da 12 a 17); il peso mediano dei pazienti era 52,7 kg (range: da 46,5 a 63,3); 71% erano uomini; 57% erano asiatici, 29% erano bianchi, e 14% erano neri. Al basale, 13/14 soggetti avevano < 50 copie/mL di HIV‑1 RNA plasmatico e 1 soggetto aveva 50 copie/mL di HIV‑1 RNA plasmatico.

Nei pazienti trattati con atazanavir + cobicistat, la conta mediana al basale delle cellule CD4+ e della % CD4+ era rispettivamente di 770 cellule/mm3 (range: da 486 a 1765) e del 33% (range: da 23% a 45%). Alla settimana 48, il 93% (13/14) dei pazienti aveva conservato < 50 copie/mL di HIV‑1 RNA e il cambiamento mediano dal basale nella conta delle cellule CD4+ e nella % CD4+ era rispettivamente -60 cellule/mm3 e -0.3%. Tre pazienti su 14 sono risultati idonei per le analisi di resistenza: 1 paziente non ha mostrato resistenza alla proteasi o trascrittasi inversa e 2 avevano dati mancanti a causa di fallimento del test.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Una compressa di EVOTAZ è bioequivalente ad una capsula di atazanavir (300 mg) più una compressa di cobicistat (150 mg) dopo somministrazione di un singola dose orale con un pasto leggero in soggetti sani (n = 62).

I dati riportati di seguito riflettono le proprietà farmacocinetiche di atazanavir in associazione con cobicistat o i singoli componenti di EVOTAZ.

Assorbimento

In uno studio in cui i soggetti affetti da HIV (n = 22) erano stati istruiti ad assumere atazanavir 300 mg con cobicistat 150 mg una volta al giorno con il cibo, i valori di Cmax, AUCtau, e Ctau di atazanavir allo stato stazionario (media ± DS) erano, rispettivamente, di 3,9 ± 1,9 mcg/mL, 46,1 ± 26,2 mcg•hr/mL e 0,80 ± 0,72 mcg/mL. I valori di Cmax, AUCtau e Ctau (media ± DS) di cobicistat allo stato stazionario erano, rispettivamente, di 1,5 ± 0,5 mcg/mL, 11,1 ± 4,5 mcg•hr/mL e 0,05 ± 0,07 mcg/mL (n = 22).

*Effetti del cibo*

La somministrazione di una dose singola di EVOTAZ con un pasto leggero (336 kcal, 5,1 g di grassi, 9,3 g di proteine) ha determinato un incremento del 42% della Cmax di atazanavir, un incremento del 28% dell'AUC di atazanavir, un incremento del 31% della Cmax di cobicistat ed un incremento del 24% dell'AUC di cobicistat relativamente ad uno stato di digiuno. La somministrazione di una dose singola di EVOTAZ con un pasto ad alto contenuto di grassi (1.038 kcal, 59 g di grassi, 37 g di proteine) ha determinato una riduzione del 14% della Cmax di atazanavir senza variazioni della AUC di atazanavir o delle esposizioni a cobicistat (Cmax, AUC) rispetto all'assunzione a digiuno. La concentrazione a 24 ore di atazanavir dopo un pasto ad alto contenuto di grassi aumentava di circa il 23% a causa di un ritardo nell'assorbimento; il Tmax mediano aumentava da 2,0 a 3,5 ore. La Cmax e l'AUC dopo un pasto ricco di grassi sono diminuite rispettivamente del 36% e del 25% rispetto ad un pasto leggero; tuttavia, la concentrazione di atazanavir a 24 ore era simile quando EVOTAZ veniva somministrato con un pasto leggero e con un pasto ricco di grassi. Per potenziare la biodisponibilità, EVOTAZ deve essere assunto con il cibo.

Distribuzione

*Atazanavir*

Atazanavir è risultato legato approssimativamente per l'86% alle proteine sieriche umane in un intervallo di concentrazioni da 100 a 10.000 ng/mL. Atazanavir si lega sia all'alfa‑1‑glicoproteina acida (AAG) sia all'albumina per una quota simile (rispettivamente 89% e 86% a 1.000 ng/mL). In uno studio a dosi ripetute su pazienti affetti da HIV con 400 mg di atazanavir, una volta al giorno, con un pasto leggero, per 12 settimane, atazanavir è stato riscontrato nel liquido cerebrospinale e nel liquido seminale.

*Cobicistat*

Cobicistat è legato per il 97‑98% alle proteine plasmatiche umane ed il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del medicinale è stato di 2.

Biotrasformazione

*Atazanavir*

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

*Cobicistat*

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [14C] cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata. Nelle urine e nelle feci si osservano livelli bassi di metaboliti che non contribuiscono all'attività inibitoria di cobicistat su CYP3A.

Eliminazione

*Atazanavir*

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

*Cobicistat*

In seguito a somministrazione orale di [14C] cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di cobicistat è di circa 3‑4 ore.

Linearità/Non linearità

*Atazanavir*

Atazanavir presenta una farmacocinetica non lineare con incrementi dei valori di AUC e Cmax superiori agli incrementi proporzionali alla dose dei valori nell'intervallo compreso tra 200 mg e 800 mg una volta al giorno.

*Cobicistat*

Le esposizioni a cobicistat sono non‑lineari e maggiori rispetto alla dose proporzionale nell'intervallo compreso tra 50 mg e 400 mg, il che depone per un inibitore CYP3A non reattivo.

Popolazioni speciali

*Compromissione renale*

*Atazanavir*

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

*Cobicistat*

Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV‑1 con severa compromissione renale (clearance stimata della creatinina inferiore a 30 mL/min). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con severa compromissione renale e i soggetti sani e ciò è in linea con la bassa clearance renale di cobicistat.

*Compromissione epatica*

*Atazanavir*

Atazanavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Non sono stati studiati gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di atazanavir somministrato con cobicistat. Si prevede che concentrazioni di atazanavir con o senza cobicistat siano aumentati in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafi 4.2e 4.4).

*Cobicistat*

Cobicistat è principalmente metabolizzato ed eliminato per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV‑1 con moderata compromissione epatica (Classe B di Child‑Pugh). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con compromissione epatica moderata ed i soggetti sani. L'effetto di una severa compromissione epatica (Classe C di Child‑Pugh) sulla farmacocinetica di cobicistat non è stato studiato.

*Anziani*

La farmacocinetica di atazanavir e cobicistat, da soli o in associazione, non è stata interamente determinata nella popolazione anziana (65 anni e oltre).

*Popolazione pediatrica*

*Pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e <12 anni*

Per pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e < 12 anni, non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di atazanavir e cobicistat in associazione.

*Pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e <18 anni e che pesano più di 35 kg*

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 12 e < 18 anni che hanno ricevuto atazanavir potenziato con cobicistat (n = 14) nello Studio GS‑US‑216‑0128, le esposizioni di atazanavir e cobicistat (AUCtau, Cmax, e Ctrough) erano superiori (dal 24% al 180%) rispetto agli adulti; tuttavia, gli aumenti non sono stati considerati clinicamente significativi dato che i profili di sicurezza erano simili nei pazienti adulti e pediatrici.

*Sesso*

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso per atazanavir o cobicistat.

*Etnia*

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative all'etnia per atazanavir o cobicistat.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio della durata di 3 mesi sulla tossicità orale dell'associazione di atazanavir e cobicistat nei ratti, non sono risultate evidenti interazioni tossicologiche poiché non sono state osservate tossicità additive o sinergiche. Rispetto ai profili delle singole sostanze, tutti i risultati potevano essere attribuiti ad atazanavir o cobicistat.

In uno studio farmacologico *ex vivo* su conigli, cuori isolati sono stati esposti ad atazanavir, cobicistat o ad un'associazione di atazanavir e cobicistat. Ogni sostanza da sola produceva effetti sulla contrattilità del ventricolo sinistro ed un prolungamento dell'intervallo PR pari ad almeno 35 volte le concentrazioni di atazanavir e cobicistat liberi alla Cmax della dose raccomandata nell'uomo (RHD). Quando sono state somministrate in associazione, non si osservavano chiari effetti cardiovascolari additivi o sinergici a concentrazioni di atazanavir e cobicistat almeno 2 volte superiori alle concentrazioni di atazanavir e cobicistat liberi alla Cmax della dose raccomandata nell'uomo.

I dati riportati di seguito riflettono i dati preclinici di sicurezza dei singoli principi attivi di EVOTAZ.

Atazanavir

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

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

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

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

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

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

Cobicistat

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti su ratti e conigli. Nei ratti sono state osservate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sternebro dei feti ad una dose responsabile di tossicità materna significativa.

Gli studi *ex vivo* sui conigli e gli studi *in vivo* sui cani indicano che cobicistat ha una bassa capacità di prolungamento di QT e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni medie almeno 10 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die.

Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto con cobicistat sui ratti ha evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per questa specie che è considerato irrilevante per l'uomo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto nei topi non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

cellulosa microcristallina (E460(i))

croscarmellosa sodica (E468)

sodio amido glicolato

crospovidone (E1202)

acido stearico (E570)

magnesio stearato (E470b)

idrossipropilcellulosa (E463)

silice (E551)

Rivestimento

ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa, E464)

titanio diossido (E171)

talco (E553b)

triacetina (E1518)

ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura a prova di bambino in polipropilene. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film ed un gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: astucci contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film ed astucci contenenti 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

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

EU/1/15/1025/001‑002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Luglio 2015

Data del rinnovo più recente: 27 Marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol‑Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

CATALENT ANAGNI S.R.L.

Loc. Fontana del Ceraso snc

Strada Provinciale 12 Casilina, 41

03012 Anagni (FR)

Italia

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

TESTO DELL'ASTUCCIO ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVOTAZ 300 mg/150 mg compresse rivestite con film

atazanavir/cobicistat

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

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di atazanavir (come solfato) e 150 mg di cobicistat.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

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

Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

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

EU/1/15/1025/001 30 compresse rivestite con film

EU/1/15/1025/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evotaz

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l’utilizzatore

**EVOTAZ 300 mg/150 mg compresse rivestite con film**

atazanavir/cobicistat

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è EVOTAZ e a cosa serve

EVOTAZ contiene due principi attivi:

* **atazanavir, un medicinale antivirale (o antiretrovirale).** Appartiene ad un gruppo denominato *inibitori delle proteasi*. Questi medicinali controllano l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) bloccando la produzione di una proteina di cui l'HIV necessita per replicarsi. Essi agiscono riducendo la quantità di virus HIV nell'organismo, e questo porta al rafforzamento del sistema immunitario. In questo modo, atazanavir riduce il rischio di sviluppare malattie associate all'infezione da HIV.
* **cobicistat, un potenziatore (potenziatore farmacocinetico) che aiuta a migliorare gli effetti di atazanavir.** Cobicistat non tratta direttamente l'HIV, ma aumenta i livelli di atazanavir nel sangue. Ottiene questo effetto rallentando la degradazione di atazanavir che rimane quindi più a lungo nell'organismo.

EVOTAZ può essere usato negli adulti ed adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 35 kg), affetti da HIV, il virus che causa la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). E' utilizzato in associazione con altri medicinali anti‑HIV che aiutano a controllare la sua infezione da HIV. Il medico discuterà con lei quale associazione di questi medicinali con EVOTAZ è migliore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere EVOTAZ

Non prenda EVOTAZ

* **se è allergico** ad atazanavir, cobicistat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
* **se ha problemi al fegato da moderati a gravi**
* **se sta prendendo uno di questi medicinali**: veda anche *Altri medicinali ed EVOTAZ*

rifampicina (un antibiotico per il trattamento della tubercolosi).

* carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (utilizzati per prevenire le convulsioni).
* apalutamide, encorafenib, ivosidenib (utilizzati per il trattamento del cancro).
* astemizolo o terfenadina (comunemente usati per il trattamento dei sintomi di allergia, questi medicinali possono essere dispensati senza prescrizione); cisapride (usato per il trattamento del reflusso gastrico, a volte definito bruciore di stomaco); pimozide (usato per il trattamento della schizofrenia); amiodarone, dronedarone, chinidina, lidocaina (iniettabile) o bepridil (utilizzati per correggere il ritmo cardiaco); ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, ergometrina e metilergonovina (usati per il trattamento delle cefalee); ed alfuzosina (usata per trattare l'ipertrofia prostatica)
* quetiapina (usata per trattare la schizofrenia, il disordine bipolare ed il disordine depressivo maggiore); lurasidone (usato per trattare la schizofrenia)
* medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, una preparazione a base di piante medicinali).
* triazolam e midazolam orale (da prendere per bocca) (usato per aiutarla a dormire e/o per ridurre l'ansia)
* simvastatina, lovastatina e lomitapide (usati per abbassare il livello di colesterolo nel sangue)
* avanafil (usato per il trattamento della disfunzione erettile).
* colchicina (usata per il trattamento della gotta), se ha problemi renali e/o al fegato.
* dabigatran e ticagrelor (usati per prevenire e ridurre la formazione di coaguli nel sangue).
* medicinali che contengono grazoprevir, inclusa l'associazione in dose fissa di elbasvir/grazoprevir e l'associazione in dose fissa di glecaprevir/pibrentasvir (utilizzati per trattare l'infezione cronica da epatite C)

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

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

Avvertenze e precauzioni

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

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

Si accerti che il medico sappia:

* se ha problemi al fegato
* se sviluppa segni o sintomi di calcoli biliari (dolore al lato destro). Calcoli biliari sono stati riportati in pazienti che assumono atazanavir, una componente di EVOTAZ
* se soffre di emofilia di tipo A o B. Può notare un aumento del sanguinamento.
* se ha problemi renali o ha bisogno di emodialisi. In pazienti che prendevano atazanavir, un componente di EVOTAZ, sono stati riportati calcoli renali. Se sviluppa segni o sintomi di calcoli renali (dolore al fianco, sangue nelle urine, dolore nell'urinare), informi immediatamente il medico
* se sta prendendo contraccettivi orali **("la pillola")** per prevenire una gravidanza. Se sta prendendo contraccettivi orali o utilizza un cerotto contraccettivo per prevenire la gravidanza, deve utilizzare un tipo di contraccettivo aggiuntivo o diverso (ad es. un preservativo)

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

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

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

Nei pazienti trattati con EVOTAZ può comparire eruzione cutanea grave, inclusa sindrome di Stevens‑Johnson. Se dovesse manifestarsi un'eruzione cutanea, informi il medico immediatamente.

EVOTAZ può influenzare la funzionalità dei reni.

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

Bambini

**Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 12 anni o che pesano meno di 35 kg**, dato che l'uso di EVOTAZ non è stato studiato in questa popolazione.

Altri medicinali ed EVOTAZ

**Non deve prendere EVOTAZ con alcuni medicinali.** Tali medicinali sono elencati nel paragrafo Non prenda EVOTAZ, all'inizio del paragrafo 2.

Ci sono altri medicinali che non deve prendere insieme o che possono richiedere una modifica nella loro modalità di somministrazione quando assunti con EVOTAZ. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Soprattutto, è importante citare i seguenti:

* medicinali contenenti ritonavir o cobicistat (potenziatori)
* altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV (ad es. indinavir, didanosina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, efavirenz, etravirina, nevirapina e maraviroc)
* sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (usati per trattare l'epatite C)
* sildenafil, vardenafil e tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza [disfunzione erettile])
* se sta prendendo contraccettivi orali ("la pillola"). Deve inoltre utilizzare un metodo contraccettivo aggiuntivo o differente (ad es. preservativo).
* qualsiasi medicinale usato per trattare i disturbi correlati all'acidità gastrica ("bruciore di stomaco") (ad es. antiacidi, antagonisti del recettore H2 come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
* disopiramide, flecainide, mexiletina, propafenone, digossina, bosentan, amlodipina, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, diltiazem, metoprololo e timololo (medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco)
* atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina e rosuvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
* salmeterolo (usato per trattare l'asma)
* ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
* alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)
* ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e fluconazolo (antifungini)
* metformina (usata per trattare il diabete di tipo 2)
* warfarin, apixaban, edoxaban, clopidogrel e rivaroxaban (usati per ridurre la formazione di coaguli nel sangue)
* irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastina e vincristina (usati nel trattamento del cancro)
* trazodone (usato per trattare la depressione)
* perfenazina, risperidone, tioridazina, midazolam (dato per iniezione), buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam e zolpidem (usati per trattare le patologie del sistema nervoso)
* buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi ed il dolore).
* elagolix (usato per il trattamento del dolore da endometriosi).
* fostamatinib (usato per il trattamento di adulti con conta delle piastrine bassa).

È importante che informi il medico se sta assumendo: corticosteroidi compreso desametasone, betametasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone. Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento di allergie, asma, malattie infiammatorie intestinali, patologie infiammatorie oculari, articolari e muscolari e altri tipi di patologie infiammatorie. Se non è possibile utilizzare trattamenti alternativi, questi medicinali possono essere assunti solo dopo valutazione del medico e sotto attento monitoraggio del medico per verificare l’assenza di effetti indesiderati dovuti ai corticosteroidi.

Gravidanza e allattamento

EVOTAZ non deve essere usato durante la gravidanza perché i livelli del farmaco nel sangue possono diminuire durante la gravidanza e possono non essere più sufficientemente alti da controllare l'HIV. Il medico potrà prescrivere farmaci differenti se lei rimane incinta mentre prende EVOTAZ.

Atazanavir, un componente di EVOTAZ, è escreto nel latte materno. Non è noto se cobicistat, l'altro componente di EVOTAZ, sia escreto nel latte materno ma è stato dimostrato negli animali che è escreto nel latte. Le pazienti non devono allattare con latte materno mentre assumono EVOTAZ.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Alcuni pazienti hanno riferito capogiri durante il trattamento con atazanavir o cobicistat, che sono i principi attivi di EVOTAZ. Se ha sensazione di capogiro o stordimento, non guidi né usi attrezzature o macchinari e contatti immediatamente il medico.

3. Come prendere EVOTAZ

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

La dose raccomandata di EVOTAZ negli adulti ed adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni che pesano almeno 35 kg) è una compressa al giorno da assumere per bocca con il cibo, in associazione con altri medicinali anti‑HIV. Le compresse hanno cattivo gusto, quindi deglutisca la compressa intera; non frantumare o masticare le compresse. Questo contribuirà a garantire l'assunzione dell'intera dose.

Se prende più EVOTAZ di quanto deve

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

Se dimentica di prendere EVOTAZ

Se dimentica di assumere una dose di EVOTAZ entro 12 ore, o meno, dall'orario abituale di assunzione, prenda subito la compressa insieme al cibo e poi prenda la dose successiva prevista all'orario abituale. Se dimentica una dose e sono passate più di 12 ore dall'orario in cui avrebbe dovuto prendere EVOTAZ, non prenda la dose saltata. Aspetti e prenda la dose successiva all'orario abituale. Non raddoppi la dose. È importante che lei non salti alcuna dose di EVOTAZ o degli altri medicinali anti‑HIV.

Se interrompe il trattamento con EVOTAZ

Non interrompa il trattamento con EVOTAZ prima di averne parlato con il medico.

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

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Informi il medico se nota qualsiasi cosa di insolito riguardo al suo stato di salute.

I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi durante il trattamento con EVOTAZ

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

* ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi
* nausea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

* aumento dei livelli di bilirubina nel sangue
* vomito, diarrea, dolore o fastidio allo stomaco, indigestione, gonfiore o dilatazione della pancia (addome), gas intestinali (flatulenza)
* cefalea, capogiri
* stanchezza estrema
* aumento dell'appetito, alterazione del gusto, bocca secca
* difficoltà ad addormentarsi, sogni anormali, sonnolenza
* eruzione cutanea

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

* battito cardiaco irregolare potenzialmente fatale (torsioni di punta)
* reazione allergica (ipersensibilità)
* infiammazione del fegato
* infiammazione del pancreas, infiammazione dello stomaco
* reazioni allergiche che comprendono eruzione cutanea, temperatura elevata, aumento dei livelli di enzimi del fegato nei test ematici, aumento di una categoria di globuli bianchi [eosinofilia], e/o linfonodi ingrossati (vedere paragrafo 2)
* gonfiore grave della pelle e di altri tessuti, più frequentemente labbra o occhi
* svenimento, pressione sanguigna alta
* dolore toracico, sensazione di malessere generale, febbre
* fiato corto
* formazione di calcoli renali, infiammazione del rene, sangue nelle urine, eccesso di proteine nelle urine, aumento della frequenza urinaria, malattia renale cronica (alterazione della funzionalità dei reni)
* calcoli biliari
* riduzione della massa muscolare, dolore alle articolazioni, dolore muscolare
* ingrossamento del seno negli uomini
* depressione, ansia, disturbi del sonno
* stanchezza inusuale o debolezza
* perdita dell'appetito, perdita di peso, aumento di peso
* disorientamento, perdita di memoria
* intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe
* ulcere della bocca e herpes labiali
* eruzione cutanea pruriginosa, perdita o assottigliamento inusuale dei capelli, prurito

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

* reazioni allergiche che comprendono eruzione cutanea grave, temperatura elevata e linfonodi ingrossati (sindrome di Stevens-Johnson) (vedere paragrafo 2)
* battito cardiaco veloce o irregolare (prolungamento del QTc)
* ingrossamento del fegato e della milza
* infiammazione della cistifellea
* dolore renale
* gonfiore
* accumulo visibile di fluido sottopelle, eruzione cutanea, dilatazione dei vasi sanguigni
* modo di camminare anormale
* dolore muscolare, dolorabilità o debolezza muscolare non causata da esercizio fisico

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[allegato V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare EVOTAZ

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EVOTAZ

* I principi attivi sono atazanavir e cobicistat. Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di atazanavir (come solfato) e 150 mg di cobicistat.
* Gli altri componenti sono:

*Nucleo della compressa* ‑ cellulosa microcristallina (E460(i)), croscarmellosa sodica (E468), sodio amido glicolato, crospovidone (E1202), acido stearico (E570), magnesio stearato (E470b), idrossipropilcellulosa (E463), silice (E551)

*Rivestimento* ‑ ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa, E464), titanio diossido (E171), talco (E553b), triacetina (E1518), ossido di ferro rosso (E172)

Descrizione dell'aspetto di EVOTAZ e contenuto della confezione

Le compresse di EVOTAZ sono compresse rivestite con film, rosa, ovali, biconvesse, di dimensioni di circa 19 mm x 10,4 mm, impresse con "3641" su un lato e lisce sull'altro.

Le compresse rivestite con film di EVOTAZ sono fornite in flaconi da 30 compresse. Sono disponibili le seguenti confezioni: astucci contenenti 1 flacone da 30 compresse rivestite con film ed astucci contenenti 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

|  |  |
| --- | --- |
| **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**  Bristol‑Myers Squibb Pharma EEIG  Plaza 254  Blanchardstown Corporate Park 2  Dublin 15, D15 T867  Irlanda | **Produttore**  CATALENT ANAGNI S.R.L.  Loc. Fontana del Ceraso snc  Strada Provinciale 12 Casilina, 41  03012 Anagni (FR)  Italia  Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol‑Myers Squibb Pharmaceutical Operations, External Manufacturing  Plaza 254  Blanchardstown Corporate Park 2  Dublin 15, D15 T867  Irlanda |

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

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