

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

EVOTAZ 300 mg/150 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha atazanavir sulphate li jikkorrispondi għal 300 mg ta' atazanavir u 150 mg ta' cobicistat.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, roża, ovali, bikonvessa b'dimensjonijiet ta' madwar 19 mm x 10.4 mm, imnaqqxa b'“3641” fuq naħa waħda u mingħajr marka n-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

EVOTAZ huwa indikat flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn għall-kura ta' adulti u adolexxenti (ta' età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) infettati bl-HIV-1 mingħajr mutazzjonijiet assoċjati magħrufa b'reżistenza għal atazanavir (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġja u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' EVOTAZ għall-adulti u l-adolexxenti (ta' età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg) hija pillola waħda kuljum li tittiehed mill-ħalq (ara sezzjoni 5.2).

Parir dwar doži li nsejt tiehu

Jekk EVOTAZ jinqabeż fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li jittiehed is-soltu, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu d-doża preskritta ta' EVOTAZ mal-ikel malajr kemm jista' jkun. Jekk dan jiġi nnotat aktar minn 12-il siegħa wara li jittiehed normalment, id-doża maqbuża ma għandhiex tittiehed u l-pazjent għandu jkompli bl-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Abbażi tal-eliminazzjoni mill-kliwi limitata ħafna ta' cobicistat u atazanavir, mhija meħtieġa ebda prekawzjoni speċjali jew aġġustament tad-doża ta' EVOTAZ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

EVOTAZ mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li jkunu qegħdin jagħmlu emodijalisi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Cobicistat ġie osservat li jnaqqas it-tneħħija stmata ta' kreatinina minħabba l-inibizzjoni ta' sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina mingħajr ma jaffettwa l-funzjoni glomerulari attwali tal-kliwi. EVOTAZ ma għandux jinbeda f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 70 mL/min jekk kwalunkwe prodott mediċinali li jingħata b'mod konkomitanti (eż. emtricitabine, lamivudine,

tenofovir disoproxil jew adefovir) ikun jehtieg agġustament fid-doża abbażi tat-tnehhija tal-kreatinina (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemm ebda dejta farmakokinetika dwar l-użu ta' EVOTAZ f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Atazanavir u cobicistat huma metabolizzati mis-sistema epatika. Atazanavir għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A). Madankollu, atazanavir ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B) sa sever (Child-Pugh Klassi C). L-ebda agġustament fid-doża mhu mehtieg f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat. Cobicistat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever u mhuwiex irrakkomandat f'dawn il-pazjenti.

EVOTAZ għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. EVOTAZ ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal mit-twelid sal-età ta' 3 xhur

EVOTAZ ma għandux jintuża fi tfal li għandhom inqas minn 3 xhur minhabba tħassib għas-sigurtà speċjalment meta wiehed iqis ir-riskju potenzjali ta' kernicterus assoċjat ma' komponent ta' atazanavir.

Tfal mill-età ta' 3 xhur sa < 12-il sena jew li jiżnu < 35 kg

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' EVOTAZ fit-tfal taht l-età ta' 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Tqala u wara l-hlas

It-trattament b'EVOTAZ waqt it-tqala jirriżulta f'esponiment baxx ta' atazanavir. Għalhekk, m'għandhiex tinbeda terapija b'EVOTAZ waqt it-tqala, u nisa li joħorġu tqal waqt it-terapija b'EVOTAZ għandhom jinqalbu għal kors alternattiv (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Metodu ta' kif għandu jingħata

EVOTAZ għandu jittiehed mill-ħalq mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Il-pillola miksija b'rita għandha tinbela' shiħa u ma għandhiex tintmagħad, titkisser, titqatta' jew titgħaffegħ.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-ġhoti flimkien mal-prodotti mediċinali li huma inibituri b'saħħithom tal-isoform CYP3A4 ta' cytochrome P450 minhabba l-potenzjal għal telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' rezistenza possibbli (ara sezzjoni 4.5); l-ġhoti flimkien huwa kontraindikat mal-mediċini li ġejjin, iżda mhux biss ma' dawn:

- carbamazepine, phenobarbital, phenytoin (antiepilettiċi)
- St John's wort (*Hypericum perforatum*) (prodott mill-hxejjex)
- rifampicin (antimikobatterjali)
- apalutamide, encorafenib, ivosidenib (antineoplastiċi)

L-ġhoti flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5); l-ġhoti flimkien huwa kontraindikat mal-mediċini li ġejjin, iżda mhux biss ma' dawn:

- colchicine, meta jintuża f'pazjenti b'indeboliment renali u/jew epatiku (kontra l-gotta) (ara sezzjoni 4.5)

- sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni arterjali pulmonari (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 4.4) għall-ghoti flimkien għall-kura ta' disfunzjoni erettili), avanafil (inibituri ta' PDE5)
- dabigatran (antikoagulant)
- simvastatin u lovastatin (inibituri ta' reductase HMG-CoA) (ara sezzjoni 4.5)
- lomitapide (aġent li jimmodifika l-lipidi)
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluż elbasvir/grazoprevir f'doża fissa kombinata (jintużaw biex jikkuraw infezzjoni tal-epatite Ċ kronika) (ara sezzjoni 4.5)
- kombinazzjoni ta' doża fissa ta' glecaprevir/pibrentasvir (ara sezzjoni 4.5)
- sottostrati ta' isoform ta' CYP3A4 jew UGT1A1 ta' UDP-glucuronyltransferase u għandhom twieqi terapewtiċi doq; l-ghoti flimkien huwa kontraindikata mal-medicini li ġejjin, iżda mhux biss ma' dawn:
 - alfuzosin (antagonista alpha-1-adrenoreceptor)
 - amiodarone, bepridil, dronedarone, quinidine, lidocaine sistemiku (anti-arritmiċi/kontra l-angina)
 - astemizole, terfenadine (antistamini)
 - cisapride (sustanza tal-motilità gastrointestinali)
 - derivattivi ta' ergot (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
 - pimozide, quetiapine, lurasidone (antipsikotiċi/newrolettici) (ara sezzjoni 4.5)
 - ticagrelor (inibitur tal-aggregazzjoni tal-platelets)
 - triazolam, midazolam li jingħata mill-halq (sedattivi/ipnotici) (għal kawtela fuq midazolam mogħti b'mod parenterali, ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment epatiku moderat sa sever.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-għażla ta' EVOTAZ fil-pazjenti għandha tkun ibbażata fuq ittestjar tar-reżistenza virali individwali u l-istorja tal-kura tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Tqala

It-trattament b'atazanavir/cobicistat 300/150 mg waqt it-tieni u t-tielet trimestru ntwerha li jirriżulta f'esponiment baxx ta' atazanavir. Il-livelli ta' cobicistat jonqsu u jistgħu ma jipprovdwx tishih biżżejjed. It-tnaqqis sostanzjali fl-esponiment ta' atazanavir jista' jirriżulta f'falliment viroloġiku u f'riskju miżjud ta' trażmizzjoni tal-infezzjoni tal-HIV mill-omm għall-wild. Għalhekk, m'għandhiex tinbeda terapija b'EVOTAZ waqt it-tqala, u nisa li joħorġu tqal waqt it-terapija b'EVOTAZ għandhom jaqilbu għal kors alternattiv (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6).

Pazjenti b'kundizzjonijiet ko-eżistenti

Indeboliment tal-fwied

L-użu ta' EVOTAZ huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever. EVOTAZ għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Atazanavir

Atazanavir huwa primarjament metabolizzat mill-fwied u ġew osservati żidiet fil-koncentrazzjoni fil-plażma ta' pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atazanavir ma ġewx determinati f'pazjenti b'mard tal-fwied preżenti sinifikanti. Pazjenti li jbatu minn epatite kronika B jew Ċ u kkurati b'taħlita ta' terapija antiretrovirali għandhom iktar riskju ta' reazzjonijiet avversi, epatiċi severi u potenzjalment fatali (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' taħlita ta' terapija antiretrovirali għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti b'mard tal-fwied preċedenti jew pazjenti b'epatite attiva kronika għandhom anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied aktar spiss waqt taħlita ta' terapija antiretrovirali u għandhom jiġu ċċekkati skont il-prattika stabbilita. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-marda tal-fwied qed tiggrava f'dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif jew għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tal-kura.

Cobicistat

Cobicistat ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi Ċ).

Indeboliment renali

EVOTAZ mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li jkunu qegħdin jagħmlu emodijalisi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Effetti fuq l-eliminazzjoni stmata tal-kreatinina

Cobicistat ġie osservat li jnaqqas l-eliminazzjoni stmata tal-kreatinina minhabba l-inibizzjoni ta' sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina. Dan l-effett fuq il-kreatinina fis-serum, li jwassal għal tnaqqis fl-eliminazzjoni stmata tal-kreatinina, għandu jitqies meta EVOTAZ jingħata lil pazjenti fejn l-eliminazzjoni stmata tal-kreatinina tintuża biex tkun ta' gwida għall-aspetti tal-ġestjoni klinika tagħhom, inkluż l-aġġustament fid-dożi ta' prodotti mediċinali mogħtija flimkien. Għal aktar informazzjoni kkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' cobicistat.

EVOTAZ ma għandux jinbeda f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 70 mL/min jekk wieħed jew aktar mill-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien ikun jeħtieġ aġġustament fid-doża abbażi tal-eliminazzjoni tal-kreatinina (eż. emtricitabine, lamivudine, tenofovir disoproxil jew adefovir; ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Peress li atazanavir u cobicistat jingħaqdu b'mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li dawn jitneħħew b'mod sinifikanti permezz ta' emodijalisi jew dijaliżi peritoneali (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Bhalissa hemm dejta inadegwata biex jiġi ddeterminat jekk l-ġoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u cobicistat huwiex assoċjat ma' riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi fil-kliwi meta mqabbel ma' reġimi li jinkludu tenofovir disoproxil mingħajr cobicistat.

Titwil tal-QT

Fi studji kliniċi ġie osservat titwil mingħajr sintomi relatat mad-dożi f'intervall ta' PR b'atazanavir, komponent ta' EVOTAZ. Għandha tingħata attenzjoni bi prodotti mediċinali li huma magħrufin li jikkawgħaw titwil tal-PR. F'pazjenti li diġà għandhom problemi fit-trasmissjoni (blokk bundle-branch tat-tieni grad jew oġhla, atri-ventrikulari jew kumpless), EVOTAZ għandu jintuża b'attenzjoni u biss jekk il-vantaġġi huma akbar mir-riskji (ara sezzjoni 5.1). Għandha tingħata attenzjoni partikolari meta EVOTAZ jingħata b'riċetta flimkien ma' prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-intervall QT u/jew f'pazjenti li diġà għandhom fatturi ta' riskju (bradikardja, QT kongenitali twila, żbilanċi ta' elettroliti (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.3).

Pazjenti li jbatu minn emofilja

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

Parametri tal-piż u metabolici

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

Minn studji kliniċi sar magħruf li atazanavir jikkaguna dislipidemja inqas qawwiya minn mediċini li tqabbel magħhom.

Iperbilirubinemja

Kien hemm livelli għoljin reversibbli fil-bilirubin indirett (mhux konjugat) assoċjati mal-inbizzjoni tal-UDP-glucuronosil transferasi (UGT) f'pazjenti li kienet atazanavir (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkunsidrati, etjoloġiji alternattivi f'pazjenti li jiehdu EVOTAZ, jekk il-pazjenti jkollhom zieda fit-transaminase tal-fwied assoċjati ma' bilirubin għoli. Tista' tiġi kkunsidrata terapija antiretrovirali oħra minflok EVOTAZ jekk is-suffeġra jew ikterus sklerali ma jkunux aċċettabbli għal pazjent.

Indinavir huwa wkoll assoċjat ma' iperbilirubinemja indiretta (mhux konjugata) minhabba l-inbizzjoni ta' UGT. Tahlita ta' terapija ta' EVOTAZ u indinavir ma gietx studjata u l-użu taż-żewġ mediċini flimkien mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Kolelitijasi

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

Mard tal-kliewi kroniku

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

Nefrolitjasi

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

Sindrome ta' riattivazzjoni tal-immunità

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja gravi meta jkunu qed jiehdu tahlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tirriżulta reazzjoni ta' infjammazzjoni għal patoġeni bla sintomi jew daww opportunistiċi residwali u din tista' tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Normalment, reazzjonijiet bħal dawn kienu osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur minn meta nbdiel il-CART. Eżempji rilevanti huma cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet ġeneralizzati u/jew mikobatteriċi ffukati, u pulmonite *Pneumocystis jirovecii*. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u għandha tinbeda kura meta jkun hemm bżonnha. Kien hemm ukoll rapporti ta' mard awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) li sehh waqt l-iffissar tar-riattivazzjoni immunitarja; madankollu, il-hin irrapportat għall-feġġa huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu diversi xhur wara li tinbeda l-kura.

Ostjonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hi kkunsidrata li hi waħda b'bosta fatturi (inklużi użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla), każi ta' ostjonekrosi

ġew irrappurtati b'mod partikulari f'pazjenti bil-marda tal-HIV avvanzata u/jew espożizzjoni fit-tul għat-terapija antiretrovirali mhallta (CART). Il-pazjenti għandhom ikunu avżati sabiex ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà biex jiċċaqilqu.

Raxx u sindromi assoċjati

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

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

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

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali

EVOTAZ huwa indikat għall-użu ma' antiretrovirali oħra għall-kura ta' infezzjoni ta' HIV-1. EVOTAZ ma għandux jintuża flimkien ma' prodotti li fihom l-istess komponenti attivi inkluż atazanavir, cobicistat jew ma' prodotti b'doża fissa li fihom cobicistat. EVOTAZ ma għandux jintuża flimkien ma' antiretrovirali ieħor li jkun jehtieg titjib farmakokinetiku (jiġifieri, inibitur ta' protease ieħor jew elvitegravir) peress li r-rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ għal tali kombinazzjonijiet ma ġewx stabbiliti u jaf jirriżultaw fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u/jew l-antiretrovirali l-ieħor li jwasslu għal telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp tar-reżistenza. L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' inibituri ta' protease oħrajn mhuwiex rakkomandat. Peress li atazanavir huwa komponent ta' EVOTAZ, l-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' nevirapine jew efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

EVOTAZ ma għandux jintuża flimkien ma' ritonavir jew ma' prodotti mediċinali li fihom ritonavir minhabba l-effetti farmakoloġiċi ta' cobicistat u ritonavir fuq CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Prodotti mediċinali li ma jaqblux ma' din il-medicina

Atazanavir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4. Cobicistat huwa inibitur ta' CYP3A bbażat fuq mekkanizmu b'saħħtu u huwa sottostrat ta' CYP3A. L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ u prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4 huwa kontra-indikat jew mhux irrakkomandat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5) għaliex, minbarra tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A4, tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat jista' jirriżulta f'livelli fil-plażma ta' cobicistat li huma biżżejjed biex jintlaħaq titjib farmakoloġiku adegwat ta' atazanavir.

Huma osservati żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn CYP3A (inkluż atazanavir) bl-ġhoti flimkien ma' cobicistat. Konċentrazzjonijiet fil-plażma oġhla ta' prodotti mediċinali li jingħataw flimkien jistgħu jirriżultaw f'effetti terapewtiċi miżjuda jew imtawwla jew reazzjonijiet avversi. Għal prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A, dawn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma oġhla jistgħu potenzjalment iwasslu għal avvenimenti serji, ta' theddida għall-ħajja jew fatali (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jista' jnaqqas l-eliminazzjoni ta' atazanavir u cobicistat, li jirriżulta fi naqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u cobicistat (ara sezzjoni 4.5).

B'differenza minn ritonavir, cobicistat mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1. Jekk wiehed jeqleb minn atazanavir imsahha b'ritonavir ghal EVOTAZ, hija mehtiega attenzjoni matul l-ewwel gimaghejn ta' kura b'EVOTAZ, b'mod partikolari jekk id-dozi ta' prodotti medicinali li jinghataw f'daqqa jkunu gew titratti jew aggstati matul l-użu ta' ritonavir bhala stimulant farmakokinetiku (ara sezzjoni 4.5).

Cobicistat huwa inibitur CYP2D6 dgħajef u huwa metabolizzat sa ċertu punt minn CYP2D6. L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti medicinali li huma metabolizzati minn CYP2D6 (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Peress li atazanavir huwa komponent ta' EVOTAZ, il-kombinazzjoni ta' EVOTAZ ma' atorvastatin mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

L-inibituri ta' PDE5 jintużaw ukoll għall-kura ta' disfunzjoni erettili.

Għandha tinghata attenzjoni partikolari meta jinghataw inibituri ta' PDE5 (sildenafil, tadalafil, jew avanafil) b'riċetta ta' tabib għall-kura ta' disfunzjoni erettili f'pazjenti li jirċievu EVOTAZ. L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' dawn il-prodotti medicinali huwa mistenni li jżid sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet tagħhom u jista' jirriżulta f'reazzjonijiet avversi assoċjati ma' PDE5 bħal pressjoni baxxa, tibdil fil-vista u priapismu (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' voriconazole u EVOTAZ mhuwiex rakkomandat sakemm valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju ma tiġġustifikax l-użu ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-użu f'daqqa ta' EVOTAZ u fluticasone jew glukokortikoidi oħrajn li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkunx akbar mir-riskju ta' l-effetti sistematiki ta' kortikosteroidi, inkluż is-sindrome ta' Cushing u t-trażzin adrenali (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' warfarin għandu l-potenzjal li jipproduċi fsada serja u/jew ta' theddida għall-ħajja minħabba żieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' warfarin, u huwa rakkomandat li l-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jiġi ssorveljat (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' inibituri ta' proton pump (PPIs) mhuwiex rakkomandat minħabba t-tnaqqis fis-solubbiltà ta' atazanavir biż-żieda fil-pH intra-gastriku bil-PPIs (ara sezzjoni 4.5).

Rekwiżiti ta' kontraċezzjoni

Il-koncentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jiżdiedu wara l-ghoti ta' drospirenone/ethinyloestradiol ma' atazanavir/cobicistat. F'każ tal-ghoti ta' drospirenone/ethinyloestradiol flimkien ma' atazanavir/cobicistat, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ kliniku minħabba l-potenzjal għal iperkalimja.

Mhemmx dejta disponibbli biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar l-użu ta' EVOTAZ ma' kontraċettivi orali oħrajn. Għandhom jiġu kkunsidrati forom alternattivi ta' kontraċezzjoni (mhux ormonali) (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni għal EVOTAZ. Billi EVOTAZ fih atazanavir u cobicistat, l-interazzjonijiet kollha li ġew identifikati ma' dawn is-sustanzi attivi individwalment jistgħu jsejtnu wkoll ma' EVOTAZ.

Mekkaniżmi kumplessi jew magħrufa ta' interazzjoni tal-medicini jipprekludu estrapolazzjoni tal-interazzjonijiet tal-medicina ta' ritonavir għal ċerti interazzjonijiet ma' medicini ta' cobicistat. Ir-rakkomandazzjonijiet mogħtija għall-użu f'daqqa ta' atazanavir u prodotti medicinali ohra jistgħu, għalhekk, ikunu differenti skont jekk atazanavir jissahha b'ritonavir jew cobicistat. B'mod partikolari, atazanavir imsahha b'cobicistat huwa aktar sensittiv għal induzzjoni ta' CYP3A (ara

sezzjoni 4.3 u t-tabella ta' interazzjoni). Hija mehtieġa wkoll attenzjoni matul l-ewwel darba tal-kura, jekk ikun hemm qlib tal-istimulant farmakokinetiku minn ritonavir għal cobicistat (ara sezzjoni 4.4).

Prodotti mediċinali li jaffettwaw l-esponiment ta' atazanavir/cobicistat

Atazanavir jiġi metabolizzat fil-fwied permezz ta' CYP3A4.

Cobicistat huwa sottostrat ta' CYP3A dghajjef u huwa metabolizzat sa ċertu punt minn CYP2D6.

Użu f'daqqa ma' sustanzi oħra huwa kontra-indikat

L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti mediċinali li huma inibituri b'saħħithom ta' CYP3A (bħal carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, apalutamide, encorafenib, ivosidenib u St. John's wort [*Hypericum perforatum*]) jista' jirriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u/jew cobicistat, u dan iwassal għal telf terapewtiku u l-possibbiltà ta' żvilupp ta' reżistenza għal atazanavir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1).

Użu f'daqqa ma' sustanzi oħra mhuwiex rakkomandat

L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti mediċinali li fihom ritonavir jew cobicistat, li huma inibituri b'saħħithom ta' CYP3A, jista' jirriżulta f'tishih addizzjonali u żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' atazanavir.

L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u/jew cobicistat. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, itraconazole, ketoconazole u voriconazole (ara Tabella 1).

L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti mediċinali li huma inibituri b'saħħithom ta' CYP3A jista' jirriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' atazanavir u/jew cobicistat, u dan iwassal għal telf tal-effett terapewtiku u possibbiltà ta' żvilupp ta' reżistenza għal atazanavir. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, etravirine, nevirapine, efavirenz, fluticasone u bosentan (ara Tabella 1).

Prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati minn atazanavir/cobicistat

Atazanavir huwa inibitur ta' CYP3A4 u UGT1A1. Atazanavir huwa inibitur moderat ta' CYP2C8. Atazanavir intwera *in vivo* li ma jinduċix il-metaboliżmu tiegħu stess, u lanqas iżid il-bijotrasformazzjoni ta' xi prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A4.

Cobicistat huwa inibitur ta' CYP3A bbażat fuq mekkaniżmu b'saħħtu u inibitur ta' CYP2D6 dghajjef. Cobicistat jinibixxi t-trasporturi p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3. Cobicistat mhuwiex mistenni li jinibixxi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 jew CYP2C19. Cobicistat mhuwiex mistenni li jinduċi CYP3A4 jew P-gp. B'differenza minn ritonavir, cobicistat mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 jew UGT1A1.

Użu f'daqqa ma' sustanzi oħra huwa kontra-indikat

L-ġhoti flimkien ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A u li għandhom indiċijiet terapewtiċi dojq u li magħhom konċentrazzjonijiet għoljin fil-plażma huma assoċjati ma' avvenimenti serji u/jew ta' theddida għall-ħajja huwa kontra-indikat ma' EVOTAZ. Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu alfuzosin, amiodarone, astemizole, bepridil, cisapride, colchicine, dronedarone, ergot derivatives (eż. dihydroergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine), lomitapide, lovastatin, midazolam mogħti oralment, pimozide, quetiapine, quinidine, lurasidone, simvastatin, sildenafil (meta jintuża biex jikkura pressjoni għolja arterjali pulmonari), avanafil, systemic lidocaine, ticagrelor, terfenadine u triazolam.

L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti li fihom grazoprevir, inkluż elbasvir/grazoprevir f'doża fissa kombinata (jintuża biex jikkura infezzjoni tal-epatite Ċ kronika) huwa kontra-indikat minhabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u elbasvir u l-potenzjal għal żieda fir-riskju ta' żieda fl-ALT assoċjati ma' konċentrazzjonijiet miżjuda ta' grazoprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1). L-ġhoti ta' EVOTAZ flimkien ma' glecaprevir/pibrentasvir f'doża fissa kombinata huwa kontra-indikat

minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u ta' pibrentasvir fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).

L-ġhoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 u/jew UGT1A1. L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ f'pazjenti li jingħataw prodotti mediċinali li huma sottostrati tat-trasportaturi ta' P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 u OATP1B3 jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali li jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4). L-ġhoti flimkien ma' dabigatran, substrat ta' P-gp, huwa kontraindikatur. Interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn EVOTAZ u s-sottostrati ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 jew CYP2C19 mhumiex mistennija.

Tabella ta' interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn EVOTAZ u prodotti mediċinali oħra huma elenkati f'Tabella 1 hawn isfel (żieda hija indikata b'hala "↑", tnaqqis b'hala "↓", l-ebda bidla b'hala "↔"). Ir-rakkomandazzjonijiet indikati fit-Tabella 1 huma bbażati fuq waħda mill-provi ta' interazzjoni mal-mediċina ta' atazanavir mhux imsaħħa, atazanavir imsaħħa b'ritonavir, cobicistat jew interazzjonijiet imbassra minhabba d-daqs mistenni tal-interazzjoni u l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji jew it-telf ta' effett terapewtiku ta' EVOTAZ. Jekk ikunu disponibbli, intervalli ta' kunfidenza (CI – confidence interval) ta' 90 % jintwerew f'parentesi. L-istudji ppreżentati f'Tabella 1 saru f'individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor.

Tabella 1: Interazzjonijiet bejn EVOTAZ u prodotti mediċinali oħra

Prodotti mediċinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ġhoti flimkien
AĠENTI ANTI-HCV		
grazoprevir 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' atazanavir ↑43 % (↑30 % ↑57 %) C_{max} ta' atazanavir ↑12 % (↑1 % ↑24 %) C_{min} ta' atazanavir ↑23 % (↑13 % ↑134 %) AUC ta' grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C_{max} ta' grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C_{min} ta' grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Il-konċentrazzjonijiet ta' grazoprevir żdiedu meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.	L-ġhoti flimkien ta' EVOTAZ u elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikatur minhabba ż-żieda mistennija fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' grazoprevir u ż-żieda potenzjali assoċjata fir-riskju ta' żieda fl-ALT (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
elbasvir 50 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' atazanavir ↑7 % (↓2 % ↑17 %) C_{max} ta' atazanavir ↑2 % (↓4 % ↑8 %) C_{min} ta' atazanavir ↑15 % (↑2 % ↑29 %) AUC ta' elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C_{max} ta' elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C_{min} ta' elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%) Il-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir żdiedu meta ngħata flimkien ma' atazanavir/ritonavir.	
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg doża unika* (atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' sofosbuvir: ↑40% (↑25% ↑57%) sofosbuvir C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) AUC ta' velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) AUC ta' voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%) voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Nuqqas ta' interazzjoni farmakokinetika fil-medda ta' bejn 70-143% L-effett fuq l-esponiment għal atazanavir u għal ritonavir ma ġiex studjat. Mistenni: ↔ atazanavir ↔ ritonavir Il-mekkanizmu ta' interazzjoni bejn atazanavir/ritonavir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa inibizzjoni ta' OATP1B, P-gp, u CYP3A.	L-ghoti ta' EVOTAZ flimkien ma' prodotti li fihom voxilaprevir huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjoni ta' voxilaprevir. L-ghoti ta' EVOTAZ flimkien ma' reġimi li fihom voxilaprevir mhuwiex rakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum*)	AUC ta' glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) AUC ta' pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) AUC ta' atazanavir: ↑11% (↑3% ↑19%) atazanavir C_{max}: ↔ 0 % (↓10 % ↑10 %) atazanavir C_{min}: ↑16% (↑7% ↑25%) * L-effett ta' atazanavir u ritonavir fuq l-ewwel doża ta' glecaprevir u pibrentasvir huwa rrapportat.	Kontraindikat minhabba ż-żieda potenzjali fir-riskju ta' żidiet fl-ALT minhabba żieda sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' glecaprevir u ta' pibrentasvir fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).
ANTI-RETROVIRALI		
<i>Inibituri ta' protease:</i> EVOTAZ flimkien ma' inibituri ta' protease oħrajn mhuwiex irrakkomandat peress li l-ghoti flimkien jaf ma jipprovdux esponiment adegwat għall-inibitur ta' protease.		
indinavir	Indinavir hu assoċjat ma' iperbilirubinemija mhux konjugata indiretta minhabba l-inibizzjoni ta' UGT.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u indinavir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
<i>Inibituri ta' Nucleoside Reverse Transcriptase (Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)</i>		
lamivudine 150 mg darbtejn kuljum + zidovudine 300 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine meta ngħata flimkien ma' atazanavir.	Fuq il-baži ta' dan it-tagħrif u minhabba li cobicistat mhuwiex mistenni li jkollu impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tal-NRTIs, l-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' dawn il-prodotti medicinali mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-espożizzjoni tal-prodotti medicinali mogħtija flimkien.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
didanosine (pilloli buffered) 200 mg/stavudine 40 mg, it-tnejn doża wahda (atazanavir 400 mg doża wahda)	atazanavir, għoti flimkien ma' ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' atazanavir ↓87 % (↓92 % ↓79 %) C_{max} ta' atazanavir ↓89 % (↓94 % ↓82 %) C_{min} ta' atazanavir ↓84 % (↓90 % ↓73 %) atazanavir, iddożat siegħa wara ddI+d4T (fi stat sajjem) AUC ta' atazanavir ↔3 % (↓36 % ↑67 %) C_{max} ta' atazanavir ↑12 % (↓33 % ↑18 %) C_{min} ta' atazanavir ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir naqsu ħafna meta ngħata flimkien ma' didanosine (pilloli buffered) u stavudine. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif tiżdied il-pH relatata mal-preżenza ta' sustanza kontra l-aċidi fil-pilloli buffered ta' didanosine. Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine u stavudine.	Didanosine għandu jittiehed fi stat sajjem sagħtejn wara t-tehid ta' EVOTAZ mal-ikel. L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' stavudine mhuwiex mistenni li jibdel b'mod sinifikanti l-esponiment ta' stavudine.
didanosine (kapsuli miksijin b'mod enteriku) 400 mg doża wahda (atazanavir 400 mg darba kuljum)	didanosine (mal-ikel) AUC ta' didanosine ↓34 % (↓40 % ↓26 %) C_{max} ta' didanosine ↓36 % (↓45 % ↓26 %) C_{min} ta' didanosine ↑13 % (↓9 % ↑41 %) Ma ġie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir meta ngħata ma' didanosine miksi b'mod enteriku, iżda l-ghoti mal-ikel naqqas il-koncentrazzjonijiet ta' didanosine.	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
tenofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) 300 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum) 300 mg tenofovir disoproxil fumarate huwa ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil.	AUC ta' atazanavir ↓25 % (↓30 % ↓19 %) C_{max} ta' atazanavir ↓21 % (↓27 % ↓14 %) C_{min} ta' atazanavir ↓40 % (↓48 % ↓32 %) tenofovir: AUC: ↑24 % (↑21 % ↑28 %) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%) L-ghoti flimkien ta' tenofovir DF ma' cobicistat huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir. tenofovir: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55 % Il-mekkanizmu ta' interazzjoni bejn atazanavir u tenofovir DF mhuwix magħruf.	Tenofovir DF jaf inaqqas l-AUC u s-C_{min} ta' atazanavir. Meta jingħata flimkien ma' tenofovir DF, huwa rakkomandat li EVOTAZ u tenofovir DF 300 mg jingħataw flimkien mal-ikel. Atazanavir iżid il-koncentrazzjonijiet ta' tenofovir. Koncentrazzjonijiet oġġla jistgħu jsahhu r-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir, inkluż disturbi renali. Il-pazjenti li rċevew tenofovir disoproxil għandhom jiġu mmonitorjati għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir.
tenofovir alafenamide 10 mg darba kuljum/emtricitabine 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum b'cobicistat 150 mg darba kuljum)	tenofovir alafenamide AUC ↑75 % (↑55 % ↑98 %) C_{max} ↑80 % (↑48 % ↑118 %) tenofovir: AUC ↑247 % (↑229 % ↑267 %) C_{max} ↑216 % (↑200 % ↑233 %) C_{min} ↑273 % (↑254 % ↑293 %)	Meta tenofovir alafenamide/emtricitabine jingħata flimkien ma' EVOTAZ, id-doża rakkomandata ta' tenofovir alafenamide/emtricitabine hija ta' 10/200 mg darba kuljum.
tenofovir alafenamide 10 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum b'cobicistat 150 mg darba kuljum)	cobicistat: AUC ↑5 % (↔0 % ↑9 %) C_{max} ↓4 % (↓8 % ↔0 %) C_{min} ↑35 % (↑21 % ↑51 %) L-ghoti flimkien ta' tenofovir alafenamide ma' cobicistat huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tenofovir alafenamide u ta' tenofovir. atazanavir: AUC ↑6 % (↑1 % ↑11 %) C_{max} ↓2 % (↓4 % ↑2 %) C_{min} ↑18 % (↑6 % ↑31 %)	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u tenofovir alafenamide 25 mg għall-kura ta' infezzjoni HBV mhuwix rakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
<i>Inibituri ta' Mhux Nucleoside Reverse Transcriptase (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)</i>		
efavirenz 600 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	atazanavir AUC ta' atazanavir ↓74 % (↓78 % ↓68 %) C _{max} ta' atazanavir ↓59 % (↓77 % ↓49 %) C _{min} ta' atazanavir ↓93 % (↓95 % ↓90 %)	EVOTAZ mhuwiex rakkomandat għall-ghoti flimkien ma' efavirenz. Efavirenz inaqas il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir u huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat. Dan jista' jirriżulta f'telf ta' effett terapewtiku ta' EVOTAZ u l-iżvilupp ta' rezistenza għal atazanavir (ara sezzjoni 4.4).
efavirenz 600 mg doża wahda (cobicistat 150 mg darba kuljum)	efavirenz: AUC: ↔7 % (↓11 % ↓3 %) C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓6 %) C _{min} : Mhux determinati Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni bejn efavirenz u atazanavir, jew efavirenz u cobicistat hija l-induzzjoni ta' CYP3A4 minn efavirenz.	
etravirine	L-ghoti flimkien ta' etravirine u EVOTAZ huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u cobicistat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn etravirine.	EVOTAZ mhuwiex rakkomandat għall-ghoti flimkien ma' etravirine peress li jaf jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku u l-iżvilupp ta' rezistenza għal atazanavir.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
nevirapine 200 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum) Studju mwettaq fuq pazjenti infettati bl-HIV	AUC ta' nevirapine ↑25 % (↑17 % ↑34 %) C_{max} ta' nevirapine ↑17 % (↑9 % ↑25 %) C_{min} ta' nevirapine ↑32 % (↑22 % ↑43 %) AUC ta' atazanavir ↓42 % (↓52 % ↓29 %) C_{max} ta' atazanavir ↓28 % (↓40 % ↓14 %) C_{min} ta' atazanavir ↓72 % (↓80 % ↓60 %) L-ghoti flimkien ta' nevirapine u cobicistat huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat filwaqt li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' nevirapine jistghu jiżdedu. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni hija l-induzzjoni ta' CYP3A4 minn nevirapine u l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u nevirapine mhuwiex rakkomandat u jista' jirrizulta f'telf ta' effett terapewtiku ta' EVOTAZ u l-iżvilupp ta' reżistenza għal atazanavir. L-ghoti flimkien ta' nevirapine u EVOTAZ huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' nevirapine li jaf iżidu r-riskju ta' tossiċità assoċjata ma' nevirapine (ara sezzjoni 4.4).
rilpivirine	EVOTAZ huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilpivirine. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u rilpivirine jista' jintuża mingħajr aġġustamenti fid-doża, peress li ż-żieda mistennija fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti.
<i>Inibituri tal-Integrase</i>		
dolutegravir	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dolutegravir. Dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn atazanavir.	EVOTAZ u dolutegravir jistghu jintużaw mingħajr aġġustamenti fid-doża.
raltegravir 400 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg)	AUC ta' raltegravir ↑72 % C_{max} ta' raltegravir ↑53 % C_{12hr} ta' raltegravir ↑95 % Il-mekkaniżmu huwa l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn atazanavir.	L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg għal raltegravir jekk jingħata flimkien ma' EVOTAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
<i>Antagonisti ta' CCR5</i>		
maraviroc	Maraviroc huwa sottostrat ta' CYP3A u l-koncentrazzjoni fil-plażma tiegħu tiżdied meta jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A qawwija. Maraviroc mhuwiex mistenni li jkollu impatt fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir u cobicistat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	Meta maraviroc u EVOTAZ jingħataw flimkien, il-pazjenti għandhom jirċievu maraviroc 150 mg darbtejn kuljum. Għal aktar dettalji, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal maraviroc.
ANTIBIJOTIĊI		
clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' clarithromycin ↑94 % (↑75 % ↑116 %) C_{max} ta' clarithromycin ↑50 % (↑32 % ↑71 %) C_{min} ta' clarithromycin ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH clarithromycin AUC ta' 14-OH clarithromycin ↓70 % (↓74 % ↓66 %) C_{max} ta' 14-OH clarithromycin ↓72 % (↓76 % ↓67 %) C_{min} ta' 14-OH clarithromycin ↓62 % (↓66 % ↓58 %) AUC ta' atazanavir ↑28 % (↑16 % ↑43 %) C_{max} ta' atazanavir ↔6 % (↓7 % ↑20 %) C_{min} ta' atazanavir ↑91% (↑66% ↑121%) Clarithromycin jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir u cobicistat. L-esponiment għal clarithromycin huwa mistenni li jiżdied jekk jingħata flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew cobicistat u clarithromycin.	Għandhom jiġu kkunsidrati antibijotiċi alternattivi.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
ANTIDIJABETIĊI		
metformin	Cobicistat jinibixxi b'mod reversibbli MATE1, u l-konċentrazzjonijiet ta' metformin jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' EVOTAZ.	Monitoraġġ bir-reqqa tal-pazjenti u aġġustament attent tad-doża ta' metformin huma rakkomandati f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu EVOTAZ.
ANTIFUNGALI		
ketoconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma gie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir.	Hija meħtieġa attenzjoni. Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għad-dożaġġ mhumiex disponibbli għall-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' ketoconazole jew itraconazole.
itraconazole	Bhal ketoconazole, itraconazole huwa inibitur qawwi kif ukoll substrat ta' CYP3A4. Konċentrazzjonijiet ta' ketoconazole, itraconazole, u/jew cobicistat jistgħu jiżdiedu bl-ghoti flimkien ta' ketoconazole jew itraconazole ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir, cobicistat u ketoconazole jew itraconazole.	Jekk ikun meħtieġ għoti f'daqqa, id-doża ta' kuljum ta' ketoconazole jew itraconazole ma għandhiex taqbeż 200 mg.
voriconazole	Effetti mhux magħrufa	Voriconazole ma għandux jingħata flimkien ma' EVOTAZ sakemm il-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju tiġġustifika l-użu ta' voriconazole (ara sezzjoni 4.4). Jaf ikun meħtieġ monitoraġġ kliniku mal-ghoti flimkien ma' EVOTAZ.
fluconazole 200 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg u ritonavir 100 mg darba kuljum)	Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u fluconazole ma nbidlux b'mod sinifikanti meta atazanavir/ritonavir ingħata flimkien ma' fluconazole. Konċentrazzjoni ta' fluconazole tista' tiżdied jekk tingħata flimkien ma' cobicistat.	Monitoraġġ kliniku huwa rakkomandat mal-ghoti f'daqqa ma' EVOTAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
KONTRA L-GOTTA		
colchicine	Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' colchicine jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkanizmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	EVOTAZ ma għandux jingħata flimkien ma' colchicine lil pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku. Id-dożaġġ rakkomandat ta' colchicine meta jingħata ma' EVOTAZ f'pazjenti minghajr indeboliment renali jew epatiku: tnaqqis fid-doża fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tal-kura b'colchicine huma rakkomandati f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatika normali, jekk il-kura b'EVOTAZ tkun meħtieġa.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
ANTIMIKOBATTERIĊI		
rifabutin 150 mg darbtejn fil-ġimgha (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta' rifabutin ↑48 % (↑19 % ↑84 %)* C_{max} ta' rifabutin ↑149 % (↑103 % ↑206 %)* C_{min} ta' rifabutin ↑40 % (↑5 % ↑87 %)* AUC ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)* C_{max} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑677 % (↑513 % ↑883 %)* C_{min} ta' 25-O-desacetyl-rifabutin ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)* *Meta mqabbel ma' rifabutin 150 mg darba kuljum waħdu. Total ta' AUC ta' rifabutin u 25-O-desacetyl-rifabutin ↑119 % (↑78 % ↑169 %).	L-għoti flimkien ta' EVOTAZ u rifabutin mhuwiex rakkomandat. Jekk tkun meħtieġa l-kombinazzjoni, id-doża rakkomandata ta' rifabutin hija ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgha fi granet fissi (pereżempju, it-Tnejn-l-Erbgħa-il-Ġimgha). Hemm bżonn ta' aktar monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma' rifabutin li jinkludu newtopenija u uveite minhabba ż-żieda mistennija fl-espożizzjoni għal rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta' rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-ġimgha fi granet fissi huwa rakkomandat għal pazjenti li għalihom, id-doża ta' 150 mg 3 darbiet fil-ġimgha mhijiex ittollerata. Wieħed għandu jzomm f'moħħu li d-doża ta' 150 mg darbtejn fil-ġimgha tista' ma tipprovdix l-aħjar espożizzjoni għal rifabutin, b'hekk tista' twassal għal riskju ta' reżistenza għal rifampicin u li l-kura ma tirnexxiex. Għandha tingħata konsiderazzjoni lill-gwida uffiċjali dwar il-kura xierqa ta' tuberkolożi f'pazjenti infettati bl-HIV.
rifabutin 150 mg kull jumejn/elvitegravir 150 mg darba kuljum/cobicistat 150 mg darba kuljum	cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66 % rifabutin: AUC: ↔ 8% C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6% 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394% Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	
rifampicin 600 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum)	Rifampicin huwa induttur qawwi ta' CYP3A4 u ntvera li jikkawża tnaqqis ta' 72 % fl-AUC ta' atazanavir li jista' jirriżulta f'indeboliment viroloġiku u żvilupp ta' reżistenza. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 minn rifampicin.	Rifampicin inaqas sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir, li jistgħu jirriżultaw f'telf ta' effett terapewtiku ta' EVOTAZ u l-iżvilupp ta' reżistenza għal atazanavir. Il-kombinazzjoni ta' rifampicin u EVOTAZ hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDI		
<i>Antagonisti tar-riċettur H₂</i>		
Minghajr tenofovir		
famotidine 20 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum) f'pazjenti infettati bl-HIV	AUC ta' atazanavir ↓18 % (↓25 % ↑1 %) C _{max} ta' atazanavir ↓20 % (↓32 % ↓7 %) C _{min} ta' atazanavir ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	Għal pazjenti li ma jiddux tenofovir , EVOTAZ darba kuljum mal-ikel għandu jingħata flimkien ma', u/jew tal-inqas 10 sigħat wara, doża tal-antagonist tar-riċettur H ₂ . Id-doża tal-antagonist tar-riċettur H ₂ ma għandhiex taqbeż doża paragonabbli għal famotidine 20 mg darbtejn kuljum.
B'tenofovir DF 300 mg darba kuljum		
famotidine 20 mg darbtejn kuljum (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg darba kuljum, għoti f'daqqa)	AUC ta' atazanavir ↓10 % (↓18 % ↓2 %) C _{max} ta' atazanavir ↓9 % (↓16 % ↓1 %) C _{min} ta' atazanavir ↓19 % (↓31 % ↓6 %) Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa tnaqqis fis-solubilità ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied bl-imblokkaturi ta' H ₂ .	Għal pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu tenofovir DF , mhuwiex rakkomandat li EVOTAZ jingħata flimkien ma' antagonist tar-riċettur H ₂ .
<i>Inibituri tal-proton pump</i>		
omeprazole 40 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum, sagħtejn wara omeprazole)	AUC ta' atazanavir ↓94 % (↓95 % ↓93 %) C _{max} ta' atazanavir ↓96 % (↓96 % ↓95 %) C _{min} ta' atazanavir ↓95 % (↓97 % ↓93 %)	L-għoti flimkien ta' EVOTAZ ma' inibituri tal-proton pump mhuwiex rakkomandat.
omeprazole 40 mg darba kuljum (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, sagħtejn wara omeprazole)	AUC ta' atazanavir ↓76 % (↓78 % ↓73 %) C _{max} ta' atazanavir ↓72 % (↓76 % ↓68 %) C _{min} ta' atazanavir ↓78 % (↓81 % ↓74 %)	
omeprazole 20 mg darba kuljum am (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, 12-il siegħa wara omeprazole)	AUC ta' atazanavir ↓42 % (↓66 % ↓25 %) C _{max} ta' atazanavir ↓39 % (↓64 % ↓19 %) C _{min} ta' atazanavir ↓46 % (↓59 % ↓29 %) Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa solubilità mnaqqsa ta' atazanavir hekk kif il-pH intragastriku jiżdied b'inibituri tal-proton pump.	

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
<i>Antaċidi</i>		
antaċidi u prodotti medicinali li fihom buffers	Il-konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' atazanavir fil-plażma jistgħu jkunu l-konsegwenza ta' żieda fil-pH gastriku jekk antaċidi, inklużi prodotti medicinali buffered jingħataw ma' EVOTAZ.	EVOTAZ għandu jingħata sagħtejn qabel jew siegħa wara antaċidi jew prodotti medicinali buffered.
ANTAGONIST ALPHA 1-ADRENORECEPTOR		
alfuzosin	Potenzjal għal konċentrazzjonijiet miżjudin ta' alfuzosin li jistgħu jirriżultaw fi pressjoni baxxa. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTIKOAGULANTI		
dabigatran	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jżid il-livelli ta' dabigatran fil-plażma b'effetti simili kif deher ma' inibituri oħra qawwijin ta' P-gp. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa inibizzjoni ta' P-gp minn cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' dabigatran huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
warfarin	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ għandu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' warfarin. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ għandu l-potenzjal li jipproduċi fsada serja u/jew ta' periklu għall-ħajja minħabba żieda fl-esponiment għal warfarin u ma ġiex studjat. Huwa rakkomandat li l-INR jiġi ssorveljat.
apixaban edoxaban rivaroxaban	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma tad-DOACs, li jistgħu jwasslu għal riskju miżjud ta' fsada. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u/jew P-gp minn cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' apixaban, edoxaban jew rivaroxaban mhuwiex rakkomandat ma' EVOTAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
ANTIPIEJTLITS		
ticagrelor	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u ticagrelor jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-aġent kontra l-plejtlits. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa inibizzjoni ta' CYP3A u/jew inibizzjoni tal-P-gp minn atazanavir u cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' ticagrelor huwa kontraindikat. L-użu ta' antipiejlits oħra mhux affettwati mill-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel) huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).
clopidogrel	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' clopidogrel jista' jwassal għal tnaqqis potenzjali fl-attività kontra l-plejtlits ta' clopidogrel. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' clopidogrel mhuwiex rakkomandat. L-użu ta' antipiejlits oħra mhux affettwati mill-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' CYP (eż. prasugrel) huwa rakkomandat.
prasugrel	Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew cobicistat. L-attività kontra l-plejtlits hija mistennija li tkun adegwata.	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' prasugrel.
ANTIEPILETTIĊI		
carbamazepine phenobarbital phenytoin	Dawn l-antiepilettiċi huma mistennija li jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u/jew cobicistat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni hija l-induzzjoni ta' CYP3A mill-antiepilettiku.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u dawn l-antiepilettiċi huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
SUSTANZI ANTISTAMINI		
astemizole terfenadine	EVOTAZ m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom indici terapewtiku dejjaq.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' astemizole u terfenadine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTINEOPLASTIĊI U IMMUNOSUPPRESSANTI		
<i>Antineoplastiċi</i>		
irinotecan	Atazanavir jimpedixxi l-UGT u jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' irinotecan, li jirriżulta f'effetti tossiċi miżjuda ta' irinotecan.	Jekk EVOTAZ jingħata flimkien ma' irinotecan, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi relatati ma' irinotecan.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
dasatinib nilotinib vinblastine vincristine	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti medicinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn cobicistat.	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti medicinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ, li jirriżultaw fil-potenzjal għal żieda fl-avvenimenti avversi ġeneralment assoċjati ma' dawn il-prodotti medicinali kontra l-kanċer.
apalutamide	Tnaqqis sostanzjali potenzjali fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u cobicistat, li jista' jirriżulta fit-telf ta' rispons viroloġiku ta' EVOTAZ u reżistenza possibbli għal atazanavir jew għal inibituri oħrajn ta' protease. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 minn apalutamide.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' apalutamide huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
encorafenib ivosidenib	Il-potenzjal għal telf ta' rispons viroloġiku ta' EVOTAZ, l-iżvilupp ta' reżistenza, u r-riskju ta' avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall QT. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 minn encorafenib jew ivosidenib.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' encorafenib jew ivosidenib huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Immunosuppressanti</i>		
ciclosporin tacrolimus sirolimus	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn l-immunosuppressanti jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' konċentrazzjoni terapewtika aktar frekwenti għal sustanzi immunosuppressanti meta jingħataw ma' EVOTAZ.
ANTIPSIKOTIĊI		
pimozide quetiapine lurasidone	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn il-prodotti medicinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A minn atazanavir u cobicistat.	Il-kombinazzjoni ta' pimozide, quetiapine jew lurasidone u EVOTAZ hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
<i>Antiarritmiċi</i>		
disopyramide flecainide mexiletine propafenone	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi antiarritmiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A minn atazanavir u cobicistat.	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ għandu l-potenzjal li jipproduċi reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' periklu għall-ħajja. Hija meħtieġa attenzjoni u huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjoni terapewtika ta' dawn il-prodotti mediċinali jekk jintużaw f'daqqa ma' EVOTAZ.
amiodarone dronedarone quinidine lidocaine sistemiku	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sustanzi antiarritmiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A minn atazanavir u cobicistat.	Amiodarone, dronedarone, quinidine u lidocaine sistemiku għandhom tieqa terapewtika dejqa u huma kontraindikati minħabba l-inibizzjoni potenzjali ta' CYP3A minn EVOTAZ (ara sezzjoni 4.3).
digoxin (0.5 mg doża wahda)/cobicistat (150 mg doži multipli)	Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' digoxin jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' EVOTAZ. digoxin: AUC: ↔ C_{max}: ↑41% C_{min}: Mhux determinati Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' P-gp minn cobicistat.	Il-konċentrazzjoni massima ta' digoxin tiżdied meta jingħata flimkien ma' cobicistat. Meta flimkien ma' EVOTAZ, ittitra d-doża ta' digoxin u ssorvelja l-konċentrazzjonijiet ta' digoxin. L-ewwel għandha tiġi preskritta d-doża l-aktar baxxa ta' digoxin.
<i>Anti-ipertensivi</i>		
metoprolol timolol	Il-konċentrazzjonijiet ta' imblokkaturi beta jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP2D6 minn cobicistat.	Huwa rrakkomandat monitoraġġ kliniku meta jingħata flimkien ma' EVOTAZ u jaf ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża tal-imblokkatur beta.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien
<i>Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju</i>		
bepiridil	EVOTAZ m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom indici terapewtiku dejjaq.	L-għoti flimkien ma' bepridil huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
diltiazem 180 mg darba kuljum (atazanavir 400 mg darba kuljum)	AUC ta' diltiazem ↑125 % (↑109 % ↑141 %) C_{max} ta' diltiazem ↑98 % (↑78 % ↑119 %) C_{min} ta' diltiazem ↑142 % (↑114 % ↑173 %) AUC ta' desacetyl-diltiazem ↑165 % (↑145 % ↑187 %) C_{max} ta' desacetyl-diltiazem ↑172 % (↑144 % ↑203 %) C_{min} ta' desacetyl-diltiazem ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Ma għie osservat l-ebda effett sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet ta' atazanavir. Kien hemm żieda fl-intervall massimu ta' PR meta mqabbel ma' atazanavir waħdu. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	L-esponiment għal diltiazem u metaboliti, desacetyl-diltiazem, jiżdied meta diltiazem jingħata flimkien ma' atazanavir, komponent ta' EVOTAZ. Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża inizjali ta' diltiazem b'50 %, u huwa rakkomandat monitoraġġ b'elettrokardjogramma.
amlodipine felodipine nicardipine nifedipine verapamil	Il-koncentrazzjonijiet ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju jistgħu jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	Hija meħtieġa attenzjoni. Għandha tiġi kkunsidrata titrazzjoni tad-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju. Mhuwiex rakkomandat monitoraġġ ta' elettrokardjogramma. Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku tal-effett terapewtiku u l-avvenimenti avversi meta dawn il-prodotti medicinali jingħataw flimkien ma' EVOTAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
<i>Antagonisti tar-Riċettur ta' Endotelina</i>		
bosentan	L-ghoti f'daqqa ta' bosentan ma' cobicistat jista' jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn bosentan.	Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir jistgħu jonqsu bħala konsegwenza ta' tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' cobicistat, li jistgħu jirriżultaw f'telf tal-effett terapewtiku u żvilupp tar-reżistenza. L-ghoti flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
riċettur tal-antagonist tal-ormon li jirrilaxxa gonadotropin (GnRH - gonadotropin releasing hormone antagonist receptor) elagolix	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ elagolix Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa żieda antiċipata fl-esponiment għal elagolix fil-preżenza tal-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew cobicistat.	Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir u/jew cobicistat jistgħu jitnaqqsu meta elagolix jingħata ma' EVOTAZ. L-użu fl-istess hin ta' elagolix 200 mg darbtejn kuljum ma' EVOTAZ għal aktar minn xahar mhuwiex rakkomandat minhabba r-riskju potenzjali ta' avvenimenti avversi bħal telf ta' għadam u żidiet fit-transaminase tal-fwied. Illimita l-użu fl-istess hin ta' elagolix 150 mg darba kuljum ma' EVOTAZ għal 6 xhur. Barra minn hekk, issorvelja r-risponsi viroloġiċi minhabba t-tnaqqis potenzjali fl-esponiment għal atazanavir/cobicistat.
KORTIKOSTEROJDI		
dexamethasone u kortikosteroidi ohra metabolizzati minn CYP3A	L-ghoti flimkien ma' dexamethasone jew kortikosteroidi ohra (ir-rotot kollha tal-ghoti) li jinduċu CYP3A jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku ta' EVOTAZ u fi żvilupp tar-reżistenza għal atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-induzzjoni ta' CYP3A4 minn dexamethasone u l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew cobicistat.	L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi li huma mmetabolizzati minn CYP3A, b'mod partikolari għall-użu fit-tul, jista' jżid ir-riskju li jiżviluppaw effetti ta' kortikosteroidi sistemici inklużi s-sindrome ta' Cushing u s-suppressjoni adrenal. Għandu jiġi kkunsidrat il-benefiċċju potenzjali tat-trattament kontra r-riskju ta' effetti kortikosteroidi sistemici. Għall-ghoti flimkien ta' kortikosteroidi mogħtija fuq il-ġilda li huma sensitivi għall-inibizzjoni ta' CYP3A4, ikkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-kortikosteroidi għal kundizzjoni jew użi li jżidu l-assorbiment sistemiku tiegħu.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
kortikosteroidi primarjament metabolizzati minn CYP3A (inklużi betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' kwalunkwe wiehed mill-komponenti ta' EVOTAZ. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti medicinali jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ, li jirriżultaw f'konċentrazzjonijiet ta' cortisol fis-serum imnaqqsa.	L-użu fl-istess ħin ta' EVOTAZ u kortikosteroidi li huma metabolizzati minn CYP3A (eż fluticasone propionate jew kortikosteroidi oħra li jingħibdu man-nifs jew nażali) jista' jżid ir-riskju tal-iżvilupp ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi, inkluż is-sindrome ta' Cushing u s-suppressjoni adrenali. L-ghoti flimkien ma' kortikosteroidi metabolizzati minn CYP3A mhuwiex rakkomandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tal-pazjent ma jkunx akbar mir-riskju, li f'dak il-każ il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal effetti sistemici tal-kortikosteroidi. Kortikosteroidi alternattivi li huma anqas dipendenti fuq il-metaboliżmu tas-CYP3A eż. beclomethasone għal użu intranażali jew ta' inalazzjoni għandhom jitqiesu, b'mod partikolari għal użu fit-tul.
Inibituri ta' kinasi fostamatinib	↑R406 metabolit attiv ta' fostamatinib Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u/jew cobicistat.	L-użu fl-istess ħin ta' fostamatinib ma' EVOTAZ jista' jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' R406, il-metabolit attiv ta' fostamatinib. Issorvelja għal tossiċitajiet tal-esponiment għal R406 li jirriżultaw f'avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal epatotossicità u newtopenija. Jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' fostamatinib.
ANTIDIPRESSANTI		
<i>Antidipressanti oħra:</i>		
trazodone	Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' trazodone jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	Jekk trazodone jingħata flimkien ma' EVOTAZ, il-kombinazzjoni għandha tintuża b'attenzjoni u għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' trazodone.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
DISFUNZJONI ERETTILI		
<i>Inibituri tal-PDE5</i>		
sildenafil tadalafil vardenafil avanafil	Sildenafil, tadalafil, u vardenafil huma metabolizzati minn CYP3A4. L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet akbar tal-inibitur PDE5 u zieda fl-avvenimenti avversi relatati ma' inibitur PDE5, fosthom pressjoni baxxa, bidliet viżwali, u prijapiżmu. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni hija l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti sekondarji li jista' jkun hemm meta jintużaw inibituri PDE5 għal disfunzjoni erettili b'EVOTAZ (ara sezzjoni 4.4). Għall-kura ta' disfunzjoni erettili, huwa rrakkomandat li meta sildenafil jingħata flimkien ma' EVOTAZ, dan jintuża b'attenzjoni f'dożi mnaqqsa ta' 25 mg kull 48 siegħa; tadalafil għandu jintuża b'attenzjoni f'dożi mnaqqsa ta' 10 mg kull 72 siegħa; vardenafil għandu jintuża b'attenzjoni f'dożi mnaqqsa ta' mhux aktar minn 2.5 mg kull 72 siegħa. Monitoraġġ akbar għal reazzjonijiet avversi. Il-kombinazzjoni ta' avanafil u EVOTAZ hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Ara wkoll PRESSJONI GĦOLJA ARTERJALI PULMONARI f'din it-tabella għal aktar informazzjoni dwar l-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u sildenafil.
PRODOTTI MILL-HXEJJEX		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-użu f'daqqa ta' St John's wort ma' EVOTAZ jista' jkun mistenni li jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli ta' cobicistat u atazanavir fil-plażma. Dan l-effett jista' jkun minhabba induzzjoni ta' CYP3A4. Hemm riskju ta' telf tal-effett terapewtiku u ta' żvilupp ta' rezistenza għal atazanavir (ara sezzjoni 4.3).	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ ma' prodotti medicinali li fihom St. John's wort huwa kontrindikata (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
progestin/estrogen	Il-konċentrazzjonijiet ta' ethinyl estradiol u norethindrone jiżdiedu meta kontraċettiv orali kkombinat li fih dawn is-sustanzi jingħata flimkien ma' atazanavir. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni tal-metaboliżmu minn atazanavir. L-effetti tal-ghoti flimkien ta' EVOTAZ fuq progestin u estrogen huma magħrufa.	L-ghoti f'daqqa ta' EVOTAZ u kontraċettivi ormonali għandu jiġi evitat. Huwa rakkomandat metodu alternattiv (mhux ormonali) affidabbli ta' kontraċezzjoni.
drospirenone/ethinylestradiol 3 mg/0.02 mg doża unika (atazanavir 300 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum)	AUC ta' drospirenone: ↑ 130% C_{max} ta' drospirenone: ↔ C_{min} ta' drospirenone: Mhux ikkalkulat AUC ta' ethinylestradiol: ↔ C_{max} ta' ethinylestradiol: ↔ C_{min} ta' ethinylestradiol: Mhux ikkalkulat	Il-konċentrazzjonijiet ta' drospirenone fil-plażma jiżdiedu wara l-ghoti flimkien ta' drospirenone/ethinylestradiol ma' atazanavir/cobicistat. F'każ tal-ghoti ta' drospirenone/ethinylestradiol flimkien ma' atazanavir/cobicistat, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ kliniku minhabba l-potenzjal għal iperkalimja.
SUSTANZI LI JIMMODIFIKAW IL-LIPIDI		
lomitapide	L-ghoti flimkien ta' lomitapide ma' xi wiehed mill-komponenti ta' EVOTAZ ma' giex studjat. Lomitapide jiddependi hafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu tiegħu u l-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjudin ta' lomitapide.	Hemm potenzjal għal riskju ta' livelli miżjudin sinifikanti fit-transaminases u epatotossicità assoċjata ma' konċentrazzjonijiet miżjudin ta' lomitapide fil-plażma. L-ghoti flimkien ta' lomitapide ma' EVOTAZ huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Inibituri ta' reductase HMG-CoA</i>		
simvastatin lovastatin	Simvastatin u lovastatin jiddependu hafna fuq CYP3A4 għall-metaboliżmu tagħhom u l-ghoti flimkien tagħhom ma' EVOTAZ jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjuda.	L-ghoti flimkien ta' simvastatin jew lovastatin ma' EVOTAZ hu kontraindikata minhabba riskju akbar ta' mijopatija li tinkludi rabdomijolizi (ara sezzjoni 4.3).
atorvastatin 10 mg doża wahdanija (atazanavir 300 mg darba kuljum b'cobicistat 150 mg darba kuljum)	AUC ta' atorvastatin: ↑ 822% C_{max} ta' atorvastatin: ↑ 1785% C_{min} ta' atorvastatin: Mhux ikkalkulat AUC ta' atazanavir ↓ 5 % C_{max} ta' atazanavir ↓ 7 % C_{min} ta' atazanavir ↓ 10 %	Il-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' atazanavir/cobicistat. L-ghoti flimkien ta' atorvastatin ma' EVOTAZ mhuwiex rakkomandat.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
pravastatin fluvastatin pitavastatin	Ghalkemm ma ġiex studjat, hemm potenzjal għal zieda fl-esponiment għal pravastatin or fluvastatin meta jingħataw flimkien ma' inibituri ta' protease. Pravastatin mhuwiex metabolizzat minn CYP3A4. Fluvastatin hu parzjalment metabolizzat minn CYP2C9. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' pitavastatin jistgħu jiżdiedu jekk jingħataw flimkien ma' EVOTAZ.	Għandha tintuża l-kawtela.
rosuvastatin (10 mg doża waħdanija) (atazanavir 300 mg darba kuljum b'cobicistat 150 mg darba kuljum)	AUC ta' rosuvastatin: ↑ 242% C_{max} ta' rosuvastatin: ↑ 958% C_{min} ta' rosuvastatin: Mhux ikkalkulat <i>AUC ta' atazanavir: ↔</i> <i>C_{max} ta' atazanavir: ↔</i> <i>C_{min} ta' atazanavir: ↑ 6%</i>	Il-koncentrazzjonijiet ta' rosuvastatin fil-plażma jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' atazanavir/cobicistat. F'każ li l-ghoti flimkien ikun neċessarju, taqbiżx 1-10 mg ta' rosuvastatin kuljum, u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ kliniku tas-sigurtà (eż., mijopatija).
AGONISTI BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS		
salmeterol	L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet miżjudin ta' salmeterol u zieda fl-avvenimenti avversi assoċjati ma' salmeterol. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	L-ghoti flimkien ta' salmeterol ma' EVOTAZ mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
DERIVATTI TA' ERGOT		
dihydroergotamine ergometrine ergotamine methylergonovine	EVOTAZ m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom indici terapewtiku dejjaq.	L-ghoti f'daqqa ta' EVOTAZ u dawn id-derivattivi ta' ergot huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
NEWROLETTIČI		
perphenazine risperidone thioridazine	L-ghoti flimkien ta' newrolettici ma' EVOTAZ jista' jirriżulta f'zieda fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma tan-newrolettici. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 u/jew CYP2D6 minn atazanavir u/jew cobicistat.	Jaf ikun meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' newrolettici metabolizzati minn CYP3A jew CYP2D6 meta jingħata flimkien ma' EVOTAZ.

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
OPJOJDI		
buprenorphine, darba kuljum, doża ta’ manteniment stabbli (atazanavir 300 mg darba kuljum ma’ ritonavir 100 mg darba kuljum)	AUC ta’ buprenorphine ↑67 % C_{max} ta’ buprenorphine ↑37 % C_{min} ta’ buprenorphine ↑69 % AUC ta’ norbuprenorphine ↑105 % C_{max} ta’ norbuprenorphine ↑61 % C_{min} ta’ norbuprenorphine ↑101 % Il-mekkaniżmu ta’ interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta’ CYP3A4 u UGT1A1 minn atazanavir. Il-konċentrazzjonijiet ta’ atazanavir ma kinux affettwati b’mod sinifikanti.	L-ghoti flimkien jitlob monitoraġġ kliniku għal effetti ta’ sedazzjoni u konossittivi. Jista’ jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ buprenorphine.
buprenorphine/naloxone flimkien ma’ cobicistat	AUC ta’ buprenorphine: ↑35% C_{max} ta’ buprenorphine: ↔66 % C_{min} ta’ buprenorphine: ↑66% AUC ta’ naloxone: ↓28 % C_{max} ta’ naloxone: ↓28 % Il-mekkaniżmu ta’ interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn cobicistat.	
methadone, doża ta’ manteniment stabbli (atazanavir 400 mg darba kuljum)	Ma ġie osservat ebda effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta’ methadone meta nġhata flimkien ma’ atazanavir. Minhabba li cobicistat ġie osservat li għandu effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta’ methadone, mhi mistennija l-ebda interazzjoni jekk methadone jingħata flimkien ma’ EVOTAZ.	M’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża jekk methadone jingħata flimkien ma’ EVOTAZ.
PRESSJONI GĦOLJA ARTERJALI PULMONARI		
Inibituri tal-PDE5		
sildenafil	L-ghoti flimkien ta’ EVOTAZ jista’ jirriżulta f’konċentrazzjonijiet akbar tal-inibitur ta’ PDE5 u zieda fl-avvenimenti avversi assoċjati mal-inibitur PDE5. Il-mekkaniżmu ta’ interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn atazanavir u cobicistat.	Doża sikura u effettiva f’kombinazzjoni ma’ EVOTAZ għadha ma ġietx stabbilita għal sildenafil meta użat biex jikkura pressjoni għolja arterjali pulmonari. Sildenafil, meta użat għall-kura ta’ pressjoni għolja arterjali pulmonari, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali skont il-qasam terapewtiku	Interazzjoni	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
SEDATTIVI/IPNOTIČI		
midazolam triazolam	Midazolam u triazolam jiġu metabolizzati b'mod estensiv minn CYP3A4. L-ghoti flimkien ma' EVOTAZ jista' jikkawża żieda kbira fil-konċentrazzjoni ta' dawn il-benzodiazepines. Fuq il-bażi tat-tagħrif għal inibituri oħrajn ta' CYP3A4, il-konċentrazzjonijiet ta' midazolam fil-plażma huma mistennija li jkunu ferm ogħla meta midazolam jingħata mill-ħalq. Tagħrif mill-użu f'daqqa ta' midazolam parenterali ma' inibituri oħrajn ta' protease jindika żieda possibbli ta' 3-4 darbiet fil-livelli ta' midazolam fil-plażma.	EVOTAZ m'għandux jingħata flimkien ma' triazolam jew midazolam mogħti mill-ħalq (ara sezzjoni 4.3), filwaqt li għandha tintuża kawtela meta EVOTAZ jingħata flimkien ma' midazolam parenterali. Jekk EVOTAZ jingħata flimkien ma' midazolam parenterali, dan għandu jsir f'taqsimha tal-kura intensiva (ICU - intensive care unit) jew f'ambjent simili li jiżgura monitoraġġ kliniku mill-qrib u mmanigġjar mediku xieraq f'każ ta' qtugħ ta' nifs u/jew sedazzjoni mtawla. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża għal midazolam, speċjalment jekk tingħata aktar minn doża waħda ta' midazolam.
buspirone clorazepate diazepam estazolam flurazepam zolpidem	Il-konċentrazzjonijiet ta' dawn is-sedattivi/ipnotiċi jistgħu jiżdiedu meta jingħataw flimkien ma' EVOTAZ. Il-mekkaniżmu ta' interazzjoni huwa l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn cobicistat.	Għal dawn is-sedattivi/ipnotiċi, jaf ikun meħtieġ tnaqqis u huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet.
SUSTANZI TAL-MOTILITÀ GASTROINTESTINALI		
cisapride	EVOTAZ m'għandux jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' CYP3A4 u li għandhom indici terapewtiku dejjaq.	L-ghoti flimkien ta' EVOTAZ u cisapride huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' EVOTAZ mhux irrikmandat waqt it-tqala u lanqas m'għandu jinbeda f'pazienti tqal; huwa rakkomandat kors alternattiv (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Dan minhabba esponiment sostanzjalment aktar baxx ta' cobicistat u konsegwentement, esponiment aktar baxx ta' aġenti antiretrovirali mogħtija flimkien, inkluż atazanavir, waqt it-tieni u t-tielet trimestri, meta mqabbel ma' wara l-ħlas.

Studji f'annimali b'EVOTAZ mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Treddigh

Atazanavir, komponent attiv ta' EVOTAZ, ġie rilevat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhux magħruf jekk cobicistat/metaboliti jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali wrew eliminazzjoni ta' cobicistat/metaboliti fil-ħalib. Minħabba kemm il-potenzjal ta' trażmissjoni tal-HIV kif ukoll il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fi trabi li qegħdin jitreddgħu, in-nisa għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jreddgħux jekk ikunu qegħdin jirċievu EVOTAZ.

Fertilità

L-effett ta' EVOTAZ fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Fi studju mhux kliniku tal-fertilità jew ta' żvilupp embrijoniku bikri fil-firien, atazanavir bidel iċ-ċiklu sesswali tagħhom mingħajr l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Mhija disponibbli ebda dejta mill-bnedmin dwar l-effett ta' cobicistat fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena ta' cobicistat fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

EVOTAZ m'għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Jista' jseħh sturdament wara li wieħed jieħu kura b'atazanavir u cobicistat (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil ta' sigurtà globali ta' EVOTAZ huwa bbażat fuq id-dejta disponibbli minn provi kliniċi mwettqa b'atazanavir, atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat jew ritonavir, u dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Peress li EVOTAZ fih atazanavir u cobicistat, jistgħu jkunu mistennija r-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' kull wieħed mill-komponenti individwali.

Fi studju ta' Fażi III (GS-US-216-0114), ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss fil-grupp ta' atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat kienu assoċjati ma' livelli ta' bilirubin għoljin (ara Tabella 2).

F'żewġ provi kliniċi kkontrollati, fejn l-individwi rċiew atazanavir waħdu (400 mg darba kuljum) jew atazanavir (300mg kuljum) miżjud b'ritonavir (100mg kuljum), ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss kienu dardir, dijarea u suffeġra. Fil-maġġoranza tal-każijiet, is-suffeġra kienet irrapurtata fi ftit jiem sa ftit xhur minn meta nbdiet il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Waqт sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq, ġie rrapportat mard tal-kliewi kroniku f'pazjenti infettati bl-HIV ikkurati b'atazanavir, ma' jew mingħajr ritonavir (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati minn klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$) u rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serje ta' tagħhom.

Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
komuni	żieda fl-aptit
mhux komuni	tnaqqis fil-piż, żieda fil-piż, anoreksja
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	insomnja, ħolm stramb
mhux komuni	depressjoni, disturb fl-irqad, diżorjentament, ansjetà
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	uġiġh ta' ras, sturdament, ngħas, disgewżja
mhux komuni	newropatija periferali, sinkope, amnesija
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	
komuni ħafna	icterus fl-għajnejn
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
mhux komuni	torsades de pointes ^a
rari	Titwil tal-QTc ^a , edema, palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	pressjoni għolja
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	
mhux komuni	dispnea
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni ħafna	dardir
komuni	rimettar, dijarea, dispepsja, uġiġh fl-addome, nefha addominali, gass, ħalq xott
mhux komuni	pankreatite, gastrite, stomatite bl-afte
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni ħafna	suffejra
komuni	iperbilirubinemja
mhux komuni	epatite, kolelitjażi ^a , kolestażi ^a
rari	epatosplenomegalija, koleċistite ^a
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
komuni	Raxx
mhux komuni	prurite, eritema multiforme ^{a,b} , eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda ^{a,b} , sindrome ta' raxx dovut għall-medicina b'esiñofilja u sintomi sistemici (DRESS) ^{a,b} , anġjoedema ^a , urtikarja, alopeċja
rari	Is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{a,b} , raxx bl-infafet, ekżema, vażodilazzjoni
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
mhux komuni	mijalgja, atrofiya tal-muskoli, artralġja
rari	Mijopatija

Sistema tal-Klassifika tal-Organi Frekwenza	Reazzjonijiet Avversi
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	
mhux komuni	nefrolitjażi ^a , ematurja, proteinurja, pollakurja; nefrite interstizjali, mard tal-kliewi kroniku ^a
rari	uġiġh fil-kliewi
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	Ġinekomastija
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	għeja
mhux komuni	deni, astenja, uġiġh fis-sider, telqa
rari	disturbi fil-mixi

^a Dawn ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, madankollu l-frekwenzi ġew stmati minn kalkolazzjoni statistika bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti esposti għal atazanavir (bi jew mingħajr ritonavir) fi provi kliniċi randomizzati u kkontrollati u fi provi kliniċi disponibbli oħrajn (n = 2321).

^b Ara sezzjoni għal aktar dettalji ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' riattivazzjoni tal-immunità u disturbi awtoimmuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza gravi ta' immunità fl-istess żmien li bdew taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tinholoq reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-infezzjonijiet bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali. Kien hemm ukoll rapporti ta' mard awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni), madankollu, il-hin irrapportat għall-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara li tinbeda l-kura (ara sezzjoni 4.4).

Ostjonekrosi

Ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi, b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment magħrufa, b'marda tal-HIV avvanzata jew espożizzjoni fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' dawn mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Parametri metabolici

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

Raxx u sindromi assoċjati

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

Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda u s-sindrome ta' raxx dovut għall-medicina b'esinofilja u sintomi sistemiċi (DRESS) ġew irrapportati mal-użu ta' atazanavir (ara s-sezzjoni 4.4).

Indeboliment renali

Cobicistat, komponenti ta' EVOTAZ, intwera li jnaqqas l-eliminazzjoni stmata ta' kreatinina minhabba l-inibizzjoni ta' sekrezzjoni tubulari tal-kreatinina. Żieda mil-linja bażi fil-kreatinina fis-serum, unikament minhabba effett inibitorju ta' cobicistat, ġeneralment ma taqbiżx 0.4 mg/dL.

Fl-istudju GS-US-216-0114, kien hemm tnaqqis fit-tneħħija stmata fil-kreatinina fil-kura b'cobicistat, li wara stabbilizza. Il-bidla medja ($\pm$ SD) fir-rata ta' filtrazzjoni glomeruli (eGFR) minn metodu Cockcroft-Gault wara 144 ġimgħa ta' kura kienet -15.1 ± 16.5 mL/min fil-grupp ta' kombinazzjoni b'doża fissa ta' atazanavir imsaħħa b'cobicistat flimkien ma' emtricitabine u tenofovir DF u -

8.0 ± 16.8 mL/min fil-grupp ta' kombinazzjoni b'doża fissa ta' atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir flimkien ma' emtricitabine u tenofovir DF.

Effetti fuq il-fwied

Fi studju GS-US-216-0114, wara 144 ġimgħa ta' kura, l-iperbilirubinemja ($> 1 \times \text{ULN}$) kienet komuni: 97.7% fil-grupp ta' kombinazzjoni b'doża fissa ta' atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat flimkien ma' emtricitabine u tenofovir DF u 97.4% fil-grupp ta' kombinazzjoni b'doża fissa ta' atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir flimkien ma' emtricitabine u tenofovir DF. Madankollu, perċentwal oġġla ta' individwi fil-grupp ta' atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat kellhom żidiet fil-bilirubin totali $> 2 \times \text{ULN}$ minn dawk fil-grupp ta' atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir (88.0 % meta mqabbel ma' 80.9 %). Ir-rati ta' twaqqif tal-medikazzjoni tal-istudju minhabba l-avvenimenti avversi relatati ma' bilirubin kienu baxxi u simili fiż-żewġ gruppi (4.9 % fil-grupp imsaħħaħ b'cobicistat u 4.0 % fil-grupp imsaħħaħ b'ritonavir). Żieda ta' $> 3 \times \text{ULN}$ f'alanine aminotransferase jew aspartate aminotransferase kienet irreġistrata f' 12.8 % ta' individwi fil-grupp imsaħħaħ minn cobicistat u 9.0 % fil-grupp imsaħħaħ minn ritonavir.

Anormalitajiet tal-laboratorju

L-anormalità tal-laboratorju li l-aktar li giet irrapportata f'pazjenti b'kura b'atazanavir wieħed jew iżjed kienet żieda ta' bilirubin totali rrapportata predominantament b'hal bilirubin għoli indirett [mhux konjugat] (87 % grad 1, 2, 3 jew 4). Żieda ta' bilirubin totali ta' grad 3 jew 4 giet innotata (37 % (6 % Grad 4). Fost il-pazjenti li kienu rċevew il-kura, ikkurati b'atazanavir 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum għal żmien medju ta' 95 ġimgħa, 53 % kellhom żidiet totali ta' bilirubin ta' Grad 3-4. Fost il-pazjenti li ma rċevewx kura qabel, ikkurati b'atazanavir 300 mg darba kuljum ma' 100 mg ritonavir darba kuljum għal żmien medju ta' 96 ġimgħa, 48 % kellhom żidiet totali ta' bilirubin ta' Grad 3-4 (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet oħrajn tal-laboratorju (Grad 3 jew 4) li għew irrapportati f' ≥ 2 % tal-pazjenti li jirċievu l-kura b'atazanavir flimkien ma' NRTI wieħed jew iżjed inkludew: kreatina kinasi elevata (7 %), serum aminotransferasi/glutamipiruvik transaminasi elevata (ALT/SGPT) (5 %), newtrofili baxxi (5 %), serum aspartate aminotransferasi/glutamic-oxaloacetic transaminasi (AST/SGOT) (3 %) u lipadosi elevati (3 %).

Tnejn fil-mija tal-pazjenti kkurati b'atazanavir kellhom flimkien ALT/AST Grad 3-4 u bilirubin totali ta' Grad 3-4 elevati.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 3 xhur sa < 12 -il sena

Fi studji kliniċi, pazjenti pedjatriċi minn 3 xhur sa mhux aktar minn 18-il sena kienu kkurati b'atazanavir għal żmien medju ta' 115-il ġimgħa. Il-profil tas-sigurtà f'dawn l-istudji kien globalment komparabbli ma' dak li deher fl-adulti. Għew irrapportati kemm imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad (23 %) kif ukoll tat-tieni grad (1 %) f'pazjenti pedjatriċi. L-aktar anormalità fil-laboratorju frekwenti rrapportata f'pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu atazanavir kienet livelli oġġla ta' bilirubina totali (≥ 2.6 darbiet aktar mil-livelli normali ta' fuq (ULN), Grad 3-4) li seħħet f' 45 % tal-pazjenti.

Pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 12 sa < 18 -il sena u li jiżnu aktar minn 35 kg

Is-sigurtà ta' atazanavir mogħti ma' cobicistat flimkien ma' żewġ NRTIs (N = 14) giet evalwata f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni viroloġika bejn l-etajiet ta' 12 sa < 18 -il sena għal 48 ġimgħa fi studju kliniku open-label (GS-US-216-0128). F'dan l-istudju, il-profil tas-sigurtà ta' atazanavir u cobicistat kien simili għal dak fl-adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

Il-pazjenti infettati bl-epatite B u/jew Ċ għandhom aktar ċans li jkollhom livelli ta' linja bażi ta' transaminasi epatika elevati minn dawk li ma kellhomx epatite kronika virali. Ma kienx hemm differenza fil-frekwenza tal-livelli elevati ta' bilirubin bejn dawn il-pazjenti u dawk li ma kellhomx

epatite virali. Il-frekwenza ta' epatite li tirriżulta mill-kura jew zieda ta' transaminasi f'pazjenti ko-infettati kienet taqbel meta l-kura b'atazanavir tqabblat ma' kura simili (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B jew tal-epatite C kronika:

F'GS-US-216-0114, 3.6% tal-individwi kienu pożittivi għall-antigen tal-wiċċ tal-virus tal-epatite B u 5.3% kienu seropożittivi għall-virus tal-epatite C. Individwi b'anormalitajiet sinifikanti tat-test tal-funzjoni tal-fwied ġeneralment kellhom transaminażi tal-linja bażi abnormali (AST jew ALT), ko-infezzjoni kronika jew akuta tal-epatite B jew C bażi, prodotti mediċinali epatotossiċi konkomitanti (eż. isoniazid), jew storja medika ta' alkoħoliżmu jew abbuż mill-alkoħol.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' doża eċċessiva akuta b'EVOTAZ fil-bniedem hija limitata.

M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' EVOTAZ. Jekk ikun hemm doża eċċessiva b'EVOTAZ, il-pazjent għandu jiġi ssorveljat għal evidenza ta' tossiċità. Il-kura għandha tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-ECG kif ukoll osservazzjoni tal-istatus kliniku tal-pazjent. Billi atazanavir u cobicistat huma metabolizzati b'mod estensiv mill-fwied u jehel hafna mal-proteini tad-demem, aktarx li dijalisi ma tkunx ta' benefiċċju b'mod sinifikanti biex tneħhi din il-mediċina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali għall-kura ta' infezzjonijiet bl-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR15

Mekkaniżmu ta' azzjoni

EVOTAZ huwa kombinazzjoni b'doża fissa tal-medikazzjoni antivirali atazanavir imsaħħa bl-istimulant farmakokinetiku cobicistat.

Atazanavir

Atazanavir huwa inibitur ta' protease HIV-1 ta' azapeptide (PI). Is-sustanza tinibixxi b'mod selettiv l-ipproċessar speċifiku għall-virus tal-proteini virali Gag-Pol fiċ-ċelluli infettati bl-HIV-1, b'hekk ifixxkel il-formazzjoni ta' virjoni maturi u l-infezzjoni ta' ċelluli oħrajn.

Cobicistat

Cobicistat huwa inibitur selettiv ibbażat fuq il-mekkaniżmu taċ-ċitokromi P450 tas-sottofamilja CYP3A. L-inibizzjoni tal-metaboliżmu permezz ta' CYP3A minn cobicistat issaħħah l-esponiment sistemiku tas-sottostrati ta' CYP3A, bħal atazanavir, fejn il-bijodisponibbiltà hija limitata u l-half-life titqassar minn metaboliżmu li jiddependi fuq CYP3A.

Attività antivirali *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir jesibixxi attività kontra l-HIV-1 (inkluż il-gruppi ttestjati kollha) u kontra l-attività ta' HIV-2 fil-kultura taċ-ċelloli.

Cobicistat

Cobicistat ma għandu ebda attività antivirali.

Effetti farmakodinamiċi

Effett ta' cobicistat fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir

L-effett antiretrovirali ta' EVOTAZ huwa minhabba l-komponent ta' atazanavir. L-attività ta' cobicistat bħala stimulant farmakokinetiku għal atazanavir giet osservata fil-provi farmakokinetiċi. F'dawn il-provi farmakokinetiċi, l-esponiment għal atazanavir 300 mg ma' cobicistat 150 mg kien konsistenti ma' dak osservat meta msahħa b'ritonavir 100 mg. EVOTAZ huwa bijoekwivalenti għal atazanavir 300 mg flimkien ma' cobicistat 150 mg darba li jingħataw flimkien bħala sustanzi waħdiena (ara sezzjoni 5.2).

Effikaċja klinika u sigurtà

F'pazjenti infettati bl-HIV-1 li ma rċevewx kura qabel

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atazanavir ma' cobicistat fil-pazjenti infettati bl-HIV-1 kienu evalwati fl-istudju GS-US-216-0114 tal-fażi 3 ikkontrollat b'mod attiv, double-blind, randomizzat f'pazjenti infettati bl-HIV-1 b'eliminazzjoni stmata tal-kreatinina fil-linja bażi '1 fuq minn 70 mL/min li ma rċevewx kura qabel (n = 692).

Il-pazjenti ġew randomizzati fi proporzjon 1:1 biex jirċievu atazanavir 300 mg ma' cobicistat 150 mg darba kuljum jew atazanavir 300 mg ma' ritonavir 100 mg darba kuljum, kull wieħed minnhom mogħti b'kors ta' sfond fiss li fih tenofovir DF 300 mg u emtricitabine 200 mg mogħtija bħala pillola ta' kombinazzjoni b'doża fissa. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata mil-livell ta' HIV-1 RNA tal-iskrinjar ($\leq 100,000$ kopja/mL jew $> 100,000$ kopja/mL). Ir-rata ta' rispons viroloġiku kienet evalwata fiż-żewġ ferġat ta' kura u r-rispons viroloġiku kien iddefinit bħala l-ilħuq ta' tagħbija virali li ma jitkejjilx (< 50 HIV-1 RNA kopja/mL). Kien magħruf li l-virusijiet huma suxxettibbli għal atazanavir, emtricitabine u tenofovir DF fil-linja bażi.

Il-karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' atazanavir ma' cobicistat u ta' atazanavir ma' ritonavir. L-età medjana tal-individwi kienet ta' 36 sena (medda: 19-70). L-HIV-1 RNA medjan fil-plażma fil-linja bażi kien ta' $4.81 \log_{10}$ kopji/mL (medda: 3.21-6.44). L-ghadd taċ-ċelluli ta' CD4+ tal-linja bażi medja kien 352 cellula/mm^3 (medda: 1-1455) u 16.9% kellhom għadd taċ-ċelluli CD4+ $\leq 200 \text{ cellula/mm}^3$. Il-perċentwali ta' individwi b'ammont virali fil-linja bażi ta' $> 100,000$ kopja/mL kien ta' 39.7%. L-eżiti tal-kura fil-Ġimghat 48 u 144 għall-istudju GS-US-216-0114 huma ppreżentati fit-Tabella 3.

Tabella 3: Eżitu viroloġiku ta' kura randomizzata ta' studju GS-US-216-0114 fil-Ġimghat 48^a u 144^b

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	Atazanavir ma' cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir ma' ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir ma' cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir ma' ritonavir ^f (n = 348)
Suċċess viroloġiku HIV-1 RNA < 50 kopja/mL	85 %	87%	72%	74%
Differenza fil-kura	-2.2 % (95 % CI = -7.4 %, 3.0 %)		-2.1% (95 % CI = -8.7%, 4.5%)	

	Ġimgha 48		Ġimgha 144	
	Atazanavir ma' cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir ma' ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir ma' cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir ma' ritonavir ^f (n = 348)
Insuffiċjenza viroloġika^c	6%	4%	8%	5%
Ebda dejta viroloġika fil-perjodu ta' Ġimgha 48 jew Ġimgha 144	9%	9%	20%	21%
Medikazzjoni ta' studju mwaqqfa minhabba AE jew mewt ^d	6%	7%	11%	11%
Medikazzjoni ta' studju mwaqqfa minhabba raġunijiet oħra u l-aħħar HIV-1 RNA disponibbli < 50 kopja/mL ^e	3%	2%	8%	10%
Dejta nieqsa matul il-perjodu iżda dwar il-medikazzjoni ta' studju	0%	0%	< 1 %	< 1 %

^a Il-perjodu ta' Ġimgha 48 bejn il-Jum 309 u 378 (it-tnejn inklużi)

^b Il-perjodu ta' Ġimgha 144 bejn il-Jum 967 u 1,050 (it-tnejn inklużi)

^c Tinkludi l-individwi li kellhom ≥ 50 kopja/mL fit-twieqi tal-Ġimgha 48 jew 144, l-individwi li waqfu kmieni minhabba nuqqas jew telf ta' effikaċja, individwi li waqfu għal raġunijiet oħra minbarra avveniment avvers, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja u fil-hin tat-twaqqif kellhom valur virali ta' ≥ 50 kopja/mL.

^d Tinkludi pazjenti li waqfu minhabba avveniment avvers (AE) jew mewt fi kwalunkwe punt ta' żmien minn Jum 1 sal-perjodu ta' żmien jekk dan ma rriżulta fl-ebda dejta viroloġika dwar il-kura matul il-perjodu speċifikata.

^e Tinkludi individwi li waqfu għal raġunijiet differenti minn avveniment avvers, mewt jew nuqqas jew telf ta' effikaċja, eż. kunsens ta' rtirar, telf għal segwitu.

^f Flimkien ma' reġim ta' sfond ta' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' emtricitabine 200 mg u tenofovir DF 300 mg.

Atazanavir ma' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' cobicistat u emtricitabine u tenofovir DF ma kienx inferjuri fl-ilhuq ta' HIV-1 RNA < 50 kopja/mL meta mqabbel ma' kombinazzjoni ta' doża fissa ta' atazanavir ma' ritonavir u emtricitabine u tenofovir DF.

Fl-istudju GS-US-216-0114, iż-żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelloli CD4+ fil-Ġimghat 48 u 144 kienu 213 u 310 ċelloli/mm³ f'pazjenti li rċewew atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat u 219 u 332 ċellola/mm³ f'pazjenti li rċewew atazanavir imsaħħaħ b'ritonavir, rispettivament.

Reżistenza

Il-profil ta' reżistenza ta' EVOTAZ huwa xprunat minn atazanavir. Cobicistat ma jagħżel ebda mutazzjoni għar-reżistenza tal-HIV, minhabba n-nuqqas ta' attività antivirali tiegħu.

Atazanavir

F'esperimenti kliniċi ta' pazjenti li qatt qabel ma ħadu kura antiretrovirali li ġew ikkurati b'atazanavir mhux ibbustjat, is-sostituzzjoni I50L, kultant flimkien ma' bidla fl-A71V, hija sostituzzjoni ta' reżistenza ewlenija għal atazanavir. Il-livelli ta' reżistenza għal atazanavir varjaw minn 3.5 għal 29 darba mingħajr evidenza ta' reżistenza fenotipika inkroċjata għal PIs oħra. Għal aktar informazzjoni kkonsulta s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' REYATAZ.

Atazanavir ma' cobicistat

Hija disponibbli dejta limitata dwar l-iżvilupp tar-reżistenza għal atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat.

F'analizi tal-individwi li l-kura fuqhom ma rnexxietx, li rċewew atazanavir 300 mg li ngħata flimkien ma' cobicistat 150 mg fl-istudju GS-US-216-0114 sal-Ġimgha 144, kien hemm disponibbli dejta

ġenotipika evalwabbli minn iżolati fil-linja bażi mqabbla u li ma rnexxietilhomx il-kura għall-21 insuffiċjenza viroloġika kollha f'dan il-grupp (6 %, 21/344). Fost il-21 individwu, 3 żviluppaw is-sostituzzjoni għal reżistenza assoċjata ma' emtricitabine M184V. L-ebda individwu ma żviluppa sostituzzjoni għal reżistenza assoċjata ma' tenofovir K65R jew K70E jew sostituzzjoni għal kwalunkwe reżistenza primarja assoċjata ma' inibituri ta' protease. Fil-grupp li rċieva atazanavir 300 mg li ngħata flimkien ma' ritonavir 100 mg, kien hemm disponibbli dejta ġenotipika evalwabbli għad-19-il insuffiċjenza viroloġika kollha (5 %, 19/348). Fost id-19-il pazjent, 1 żviluppa s-sostituzzjoni għal reżistenza assoċjata ma' emtricitabine M184V mingħajr sostituzzjonijiet għal reżistenza assoċjati mal-inibitur ta' protease jew tenofovir.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 3 xhur sa < 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'EVOTAZ fil-kura ta' infezzjoni tal-HIV-1 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 12 sa < 18-il sena u li jiżnu aktar minn 35 kg

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atazanavir ma' cobicistat ġew evalwati fi Studju open-label ta' fażi 2/3 GS-US-216-0128 f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV-1 b'soppressjoni viroloġika bejn l-etajiet ta' 12 u < 18-il sena bi tneħħija tal-kreatinina stmata fil-linja bażi ta' ≥ 90 mL/min. Erbatax-il pazjent irċivew atazanavir 300 mg darba kuljum ma' cobicistat 150 mg darba kuljum mogħtija ma' kors ta' sfond li kien fih żewġ NRTIs.

L-età medjana tal-pazjenti kienet 14-il sena (medda: 12 sa 17); il-piż medjan tal-pazjenti kien 52.7 kg (medda: 46.5 sa 63.3); 71% kienu rġiel; 57% kienu Asjatiċi, 29% kienu Bojod, u 14% kienu Suwed. Fil-linja bażi, 13/14-il individwu kellhom HIV-1 RNA < 50 kopja/mL fil-plażma u individwu 1 kellu HIV-1 RNA = 50 kopja/mL fil-plażma.

F'pazjenti kkurati b'atazanavir + cobicistat, l-għadd ta' ċelloli CD4+ u CD4+% medjana fil-linja bażi kienu 770 ċellola/mm³ (medda: 486 sa 1765) u 33% (medda: 23% sa 45%), rispettivament. F'Ġimgha 48, 93% (13/14) tal-pazjenti żammew HIV-1 RNA < 50 kopja/mL u l-bidla medjana fil-linja bażi fl-għadd ta' ċelloli CD4+ u CD4+% kienu ta' -60 ċellola/mm³ u -0.3%, rispettivament. Tliet pazjenti minn 14 ikkwalifikaw għal analiżi tar-reżistenza: pazjent 1 ma wera l-ebda reżistenza fil-protease jew reverse transcriptase u 2 kellhom data nieqsa minhabba falliment tal-assaġġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Pillola waħda ta' EVOTAZ hija bijoekwivalenti għal kapsula waħda ta' atazanavir (300 mg) flimkien ma' pillola waħda ta' cobicistat (150 mg) wara l-ghoti ta' doża orali waħda ma' ikla ħafifa f'individwi b'saħħithom (n=62).

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu t-tagħrif farmakokinetiku ta' atazanavir flimkien ma' cobicistat jew il-komponenti individwali ta' EVOTAZ.

Assorbiment

Fi prova fejn l-individwi infettati bl-HIV (n = 22) ingħataw struzzjonijiet biex jieħdu atazanavir 300 mg ma' cobicistat 150 mg darba kuljum mal-ikel, il-valuri C_{max}, AUC_{tau} u C_{tau} (medju ± SD) ta' atazanavir fi stat fiss kienu 3.9 ± 1.9 µg/mL, 46.1 ± 26.2 µg•siegħa/mL u 0.80 ± 0.72 µg/mL, rispettivament. Il-valuri C_{max}, AUC_{tau} u C_{tau} (medju ± SD) ta' cobicistat fi stat fiss kienu 1.5 ± 0.5 µg/mL, 11.1 ± 4.5 µg•siegħa/mL u 0.05 ± 0.07 µg/mL, rispettivament (n = 22).

Effetti tal-ikel

L-ghoti ta' doża waħda ta' EVOTAZ ma' ikla ħafifa (336 kcal, 5.1 g ta' xaħam, 9.3 g ta' proteini) irriżulta f'żieda ta' 42 % fis-C_{max} ta' atazanavir, żieda ta' 28 % fl-AUC ta' atazanavir, żieda ta' 31 % fis-C_{max} ta' cobicistat, u żieda ta' 24 % fl-AUC ta' cobicistat fir-rigward tal-istat ta' sawm. L-ghoti ta'

doża waħda ta' EVOTAZ ma' ikla b'ħafna xaham (1,038 kcal, 59 g ta' xaham, 37 g ta' proteini) irriżulta fi tnaqqis ta' 14 % fis- C_{max} bl-ebda bidla fl-AUC ta' atazanavir jew l-esponimenti għal cobicistat (C_{max} , AUC) fir-rigward tal-istat ta' sawn. Il-konċentrazzjoni ta' 24 siegħa ta' atazanavir wara ikla b'ħafna xaham żdiedet b'madwar 23 % minħabba assorbiment imdewwem; it- T_{max} medjan żdied minn 2.0 għal 3.5 sigħat. Is- C_{max} u l-AUCs wara ikla b'ammont kbir ta' xaham, naqsu b'36% u 25% meta mqabbla ma' ikla ħafifa, rispettivament; madankollu, il-konċentrazzjoni ta' atazanavir wara 24 siegħa kienet simili mata EVOTAZ ingħata ma' ikla ħafifa u ikla b'ammont kbir ta' xaham. Biex tittejjeb il-bijodisponibbiltà, EVOTAZ għandu jittiehed mal-ikel.

Distribuzzjoni

Atazanavir

Atazanavir kien madwar 86 % imwaħħal mal-proteini fis-serum tal-bniedem fuq medda ta' konċentrazzjonijiet ta' 100 sa 10,000 ng/mL. Atazanavir jingħaqad kemm mal-glikoproteina α -1-acid (AAG) kif ukoll mal-albumina b'ammont simili (89 % u 86 % rispettivament f'1,000 ng/mL). Fi studju ta' aktar minn doża waħda f'pazjenti infettati bl-HIV mogħtija doži ta' 400 mg, atazanavir darba kuljum ma' ikla ħafifa għal 12-il ġimgħa, atazanavir instab fil-likwidu ċerebro-spinali u fis-semen.

Cobicistat

Cobicistat huwa 97-98 % imwaħħal mal-proteini fil-plażma tal-bniedem u l-proporzjon medju ta' konċentrazzjoni tal-medikazzjoni fil-plażma mad-demmm kien 2.

Bijotrasformazzjoni

Atazanavir

Studji fil-bniedem u minn studji *in vitro* fejn intużaw mikrosomi epatiċi umani sar magħruf li atazanavir ġie metabolizzat prinċipalment bl-isozim ta' CYP3A4 għal metaboliti ossiġenati. Il-metaboliti joħorgu fil-bili kemm bħala metaboliti liberi kif ukoll bħala metaboliti glukuronidati. Passaġġi metaboliki oħra huma N-dealkilazzjoni u idrolisi. Ġew ikkaratterizzati żewġ metaboliti minuri ta' atazanavir fil-plażma. L-ebda metabolit *in vitro* ma wera attività antivirali.

Cobicistat

Cobicistat huwa metabolizzat minn ossidazzjoni permezz ta' CYP3A (maġġuri) u CYP2D6 (minuri) u ma jgħaddix minn glukuronidazzjoni. Wara li [14 C]cobicistat jingħata mill-ħalq, 99 % tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma kienet cobicistat mhux mibdul. Livelli baxxi ta' metaboliti huma osservati fl-awrina u l-ippurgar u ma jikkontribwixxux għall-attività inibitorja ta' CYP3A ta' cobicistat.

Eliminazzjoni

Atazanavir

Wara doża waħda ta 400 mg ta' [14 C]atazanavir, 79 % u 13 % tar-radjuattività totali kienu rkuprati fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Mill-medikazzjoni mogħtija, madwar 20 % u 7 % tal-medicina mhux mibdula ġiet irkuprata rispettivament fl-ippurgar u fl-awrina. Il-medja ta' medikazzjoni mhux mibdula li ħarġet fl-awrina kienet ta' 7 % wara ġimgħtejn li ngħatat doża ta' 800 mg darba kuljum. F'pazjenti adulti infettati bl-HIV (n=33, studji kombinati), il-half-life medju fi ħdan intervall ta' dożaġġ għal atazanavir kien ta' 12-il siegħa wara li l-pazjenti ngħataw doża ta' 300 mg kuljum ma' ritonavir 100 mg darba kuljum ma' ikla ħafifa.

Cobicistat

Wara li [14 C]cobicistat jingħata mill-ħalq, 86 % u 8.2 % tad-doża kienu rkuprati fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. Il-half-life fil-plażma terminali medjana ta' cobicistat wara l-għoti ta' cobicistat hija madwar 3-4 sigħat.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Atazanavir

Atazanavir juri farmakokinetika mhux lineari b'żidiet aktar minn proporzjonali mad-doża fil-valuri AUC u C_{max} fuq il-medda tad-doża ta' 200 mg sa 800 mg darba kuljum.

Cobicistat

L-esponimenti għal Cobicistat mhumieq lineari u huma aktar minn proporzjonali mad-doża fuq il-medda ta' 50 mg sa 400 mg, b'mod konsistenti ma' inibitur ta' CYP3A bbażat fuq il-mekkaniżmu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Atazanavir

F'individwi b'saħħithom, l-eliminazzjoni renali ta' atazanavir mhux mibdul kienet madwar 7 % tad-doża mogħtija. M'hemm ebda dejta farmakokinetika disponibbli għal atazanavir flimkien ma' cobicistat f'pazjenti b'insuffiċjenza renali. Atazanavir kien studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment renali sever ($n=20$), inkluż dawk fuq l-emodijalisi, f'dożi multipli ta' 400 mg darba kuljum.

Għalkemm dan l-istudju kellu xi limitazzjonijiet (jiġifieri l-konċentrazzjonijiet ta' medikazzjoni mhux imwahnha ma' għewx studjati), ir-riżultati ssuġġerixxew li l-parametri farmakokinetiċi ta' atazanavir tnaqqsu bi 30 % sa 50 % tal-pazjenti li kienu fuq l-emodijalisi meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. Il-mekkaniżmu ta' dan it-tnaqqis mhuwiex magħruf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.)

Cobicistat

Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' cobicistat f'individwi li mhumieq infettati bl-HIV-1 b'indeboliment renali sever (eliminazzjoni stmata tal-kreatinina taħt 30 mL/min). L-ebda differenza sinifikanta fil-farmakokinetika ta' cobicistat ma' giet osservata bejn l-individwi b'indeboliment renali sever u l-individwi b'saħħithom, b'mod konsistenti ma' eliminazzjoni renali baxxa ta' cobicistat.

Indeboliment tal-fwied

Atazanavir

Atazanavir jiġi metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. L-effetti ta' indeboliment epatiku fuq il-farmakokinetika ta' atazanavir mogħtija ma' cobicistat ma' għewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir mogħtija ma' cobicistat huma mistennija li jiżdiedu f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni epatika (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Cobicistat

Cobicistat huwa metabolizzat primarjament u eliminat mill-fwied. Twettaq studju tal-farmakokinetika ta' cobicistat f'individwi mhux infettati bl-HIV-1 b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh Klassi B). Ma' giet osservata l-ebda differenza klinika rilevanti fil-farmakokinetika ta' cobicistat bejn l-individwi b'indeboliment moderat u l-individwi b'saħħithom. L-effetti ta' indeboliment epatiku sever (Child-Pugh Klassi C) fuq il-farmakokinetika ta' cobicistat ma' għewx studjati.

Anzjani

Il-farmakokinetika ta' atazanavir u cobicistat, waħedhom jew flimkien, ma' għetx evalwata f'popolazzjoni tal-anzjani (li għandhom 65 sena u aktar).

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti Pedjatriċi ta' età ta' 3 xhur sa < 12-il sena

Għal pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 3 xhur sa < 12-il sena, l-ebda dejta mhi disponibbli dwar il-farmakokinetika ta' atazanavir u cobicistat f'kombinazzjoni.

Pazjenti Pedjatriċi ta' età ta' 12 sa < 18-il sena u li jiżnu aktar minn 35 kg

F'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 12 sa < 18-il sena li rċievew atazanavir imsaħħaħ b'cobicistat ($n = 14$) f'Studju GS-US-216-0128, l-esponimenti ta' atazanavir u cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} , u C_{trough}) kienu

oghla (24% sa 180%) milli fl-adulti; madankollu, iż-żidiet ma kinux meqjusa klinikament sinifikanti peress li l-profil tas-sigurtà kienu simili fil-pazjenti adulti u dawk pedjatriċi.

Sess

Ma giet identifikata l-ebda differenza farmakokinetika minhabba s-sess għal atazanavir jew cobicistat.

Razza

Ma giet identifikata l-ebda differenza farmakokinetika minhabba l-etniċità għal atazanavir jew cobicistat.

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

Fi studju ta' tossiċità orali ta' kombinazzjoni ta' 3 xhur ta' atazanavir u cobicistat fil-firien, ma kien hemm ebda interazzjoni tossikoloġika peress li ma giet osservata ebda tossiċità addittiva jew sinergistika. Meta mqabbel mal-profil b'sustanza waħda tagħhom, is-sejbiet kollha jistgħu jiġu attribwiti jew għal atazanavir jew għal cobicistat.

Fi studju farmakoloġiku *ex vivo* tal-fniek, il-qlub iżolati kienu esposti għal atazanavir, cobicistat, jew atazanavir u cobicistat f'daqqa. Kull sustanza waħdiena pproduċiet effetti fuq il-kontrattilità ventrikulari tax-xellug u titwil ta' PR f'konċentrazzjonijiet tal-anqas 35 darba oghla mill-konċentrazzjonijiet hielsa ta' atazanavir u cobicistat fis- C_{max} tad-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD). Meta jingħataw flimkien, ma kienu osservati ebda effetti kardjovaskulari addittivi jew sinergistiċi fil-konċentrazzjonijiet ta' atazanavir u cobicistat tal-inqas darbtejn aktar mill-konċentrazzjonijiet hielsa ta' atazanavir u cobicistat fis- C_{max} tal-RHD.

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu r-riżultati tas-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku tas-sustanzi attivi individwali ta' EVOTAZ.

Atazanavir

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

Waqt studji *in vitro*, kanal tal-potassju kardijaku uman ikklonjat (hERG), kien impedut bi 15 % f'konċentrazzjoni (30 μ M) ta' atazanavir li tikkorrispondi għal 30 darba l-konċentrazzjoni ta' medikazzjoni libera C_{max} fin-nies. Konċentrazzjonijiet simili ta' atazanavir żiedu bi 13 % iż-żmien li fih tista' ssir azzjoni (APD_{90}) fi studju ta' fibri tal-fenek Purkinje. Bidliet elettrokardjografiċi (sinus bradycardia, titwil tal-intervall PR, titwil tal-intervall QR u titwil tal-kumpless QRS) ġew osservati biss fi studju inizjali tat-tossiċità orali ta' ġimagħtejn, li sar fil-klieb. Studji sussegwenti ta' tossiċità orali fil-klieb li damu 9 xhur ma wrew ebda bidla elettrokardjografika relatata mal-medikazzjoni. Ir-relevanza klinika ta' dan it-tagħrif mhux kliniku mhijiex magħrufa. Il-potenzjal tal-effetti kardijaċi ta' dan il-prodott fil-bniedem mhux eskluż (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). F'każi ta' doża eċċessiva, it-titwil tal-intervall PR għandu jiġi ikkunsidrat (ara sezzjoni 4.9).

Fi studji fuq il-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku kmieni fil-firien, atazanavir biddel iċ-ċiklu tal-oestrus bla ma kellu effett fuq it-tgħammir u fuq il-fertilità. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fil-firien jew fil-fniek f'doži tossiċi materni. Fil-fniek tqal ġew osservati leżjonijiet imdaqqsin fl-istonku u fl-intestini tal-fenka mejta jew moribonda b'doži materni darbtejn u 4 darbiet l-oghla doża amministrata waqt l-istudju dwar l-iżvilupp definittiv tal-embriju. Fil-valutazzjoni tal-iżvilupp, qabel u wara t-twelid, fil-firien, atazanavir għab tnaqqis temporanju fil-piż korporali tal-frieħ, b'doża tossika materna.

L-espożizzjoni sistemika ta' atazanavir f'dożi li rriżultaw għal tossiċità materna, kienet mill-inqas daqs jew xi ftit iktar minn dik osservata fil-bnedmin meta mogħtija doża ta' 400 mg darba kuljum.

Atazanavir kien negattiv f'assaġġ ta' mutazzjoni-riversa ta' Ames iżda kkaġuna aberazzjonijiet kromosomali *in vitro* fin-nuqqas u fil-preżenza ta' attivazzjoni metabolika. Fi studji *in vivo* f'firien, atazanavir ma kkaġunax mikronuklei fil-mudullun, hsara tad-DNA fid-duwodenu (analizi kometa), jew fejqan mhux mistenni ta' DNA fil-fwied għall-konċentrazzjonijiet tal-plażma u tat-tessuti li jeċċedu dawk li kienu klastoġeniċi *in vitro*.

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

Minn studju *in vitro* fuq l-irritazzjoni tal-ġhajnejn sar magħruf li atazanavir żied l-opaċità tal-korneas tal-bovini, u dan jindika li atazanavir jista' jkun irritanti għall-ġhajnejn meta jiġi f'kontatt dirett mal-ġhajnejn.

Cobicistat

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ma ġewx osservati effetti teratoġeniċi fl-istudji dwar it-tossiċità għall-iżvilupp fuq il-firien u l-fniek. Fil-firien, kien hemm bidliet fl-ossifikazzjoni tal-kolonna vertebrali u l-isternebra tal-feti f'doża li pproduċiet tossiċità materna sinifikanti.

Studji fuq il-fniek *ex vivo* u studji fuq il-klieb *in vivo* jindikaw li cobicistat għandu potenzjal baxx għal titwil tal-QT, u jaf itawwal bi ftit l-intervall tal-PR u jnaqqas il-funzjoni ventrikulari tax-xellug f'konċentrazzjonijiet medji għallinqas 10 darbiet aktar l-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 150 mg.

Studju karċinoġeniku fit-tul ta' cobicistat fil-firien żvela potenzjal tumuroġeniku speċifiku għal din l-ispeċi li jitqies bħala tal-ebda rilevanza għall-bnedmin. Studju karċinoġeniku fit-tul fi ġrieden żgħar ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

cellulose, microcrystalline (E460(i))
croscarmellose sodium (E468)
sodium starch glycolate
crospovidone (E1202)
stearic acid (E570)
magnesium stearate (E470b)
hydroxypropylcellulose (E463)
silica (E551)

Kisja tal-pillola

hypromellose (hydroxypropyl methyl cellulose, E464)
titanium dioxide (E171)
talc (E553b)

triacetin (E1518)
red iron oxide (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull flixxun fih 30 pillola miksijin b'rita u ġel dessikant tas-silika.

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin: kartuniet ta' barra li fihom 1 flixxun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartuniet ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/15/1025/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Lulju 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 27 ta' Marzu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

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

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

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

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

Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (Periodic Safety Update Report, PSUR) (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali humamniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TEST FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA U T-TIKKETTA TAL-FLIEXKEN

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

EVOTAZ 300 mg/150 mg pilloli miksijin b'rita
atazanavir/cobicistat

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' atazanavir (b'hala sulphate), u 150 mg ta' cobicistat.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita
90 (3 pakketti ta' 30) pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Jittiehed mill-ħalq.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1025/001 30 pillola miksijin b'rita
EU/1/15/1025/002 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

evotaz

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

EVOTAZ 300 mg/150 mg pilloli miksijin b'rita atazanavir/cobicistat

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu EVOTAZ u għalxiex jintuża

EVOTAZ fih żewġ sustanzi attivi:

- **atazanavir, medicina antivirali (jew antiretrovirali).** Huwa wiehed mill-grupp magħruf bħala *inibituri ta' protease*. Dawn il-medicini jikkontrollaw l-infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) billi jwaqqfu l-produzzjoni ta' proteina li l-HIV għandu bżonn biex ikun jista' jimmultiplika. Huma jaħdmu billi jnaqqsu l-ammont ta' HIV f'għismek u dan, min-naħa tiegħu jsaħħaħ is-sistema ta' immunità tiegħek. B'hekk atazanavir inaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.
- **cobicistat, rinforz (stimulant farmakokinetiku) biex jgħin itejjeb l-effetti ta' atazanavir.** Cobicistat, ma jikkurax direttament l-HIV tiegħek, iżda jsaħħaħ il-livelli ta' atazanavir fid-demm. Dan jagħmlu billi jnaqqas ir-ritmu ta' tkissir ta' atazanavir li jippermettilu jibqa' fil-gisem għal perjodu itwal.

EVOTAZ jista' jintuża minn adulti u adolexxenti (ta' età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 35 kg), li jkunu infettati bl-HIV, il-virus li jikkawża s-sindrome tal-immunodeficijenza umana (AIDS). Dan jintuża flimkien ma' medicini oħra li jaħdmu kontra l-HIV biex jgħinek tikkontrolla l-infezzjoni tiegħek tal-HIV. It-tabib jiddiskuti miegħek x'medicini flimkien ma' EVOTAZ huma l-aħjar għalik.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu EVOTAZ

Tihux EVOTAZ

- **jekk inti allergiku** għal atazanavir, cobicistat jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- **jekk għandek problemi tal-fwied moderati għal serji**
- **jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini:** ara wkoll *Medicini oħra u EVOTAZ*
rifampicin (antibijotiku li jintuża kontra t-tuberkulosi)
 - carbamazepine, phenobarbital u phenytoin (użati biex jipprevjenu aċċessjonijiet)
 - apalutamide, encorafenib, ivosidenib (użati biex jittrattaw il-kanċer)
 - astemizole jew terfenadine (jintuża ħafna kontra sintomi ta' allergija, dawn il-medicini jistgħu jingħataw mingħajr riċetta); cisapride (jintuża kontra rifluss gastriku, xi kultant

imsejjah ħruq ta' stonku); primozide (jintuża għall-iskizofrenija); amiodarone, dronedarone, quinidine, lidocaine (injetabbli) jew bepridil (użat biex jikkoreġi r-ritmu tal-qalb); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, ergometrine u methylergonovine (użati biex jikkuraw uġiġħ ta' ras) u alfuzosin (użat biex jikkura glandola prostatika minfuħa)

- quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri); lurasidone (użat għall-kura ta' skizofrenija)
- mediċini li fihom John's wort (*Hypericum perforatum*, preparazzjoni tal-ħxejjex).
- triazolam u midazolam orali (jittieħed mill-ħalq) (użat biex jgħin persuna torqod)
- simvastatin, lovastatin u lomitapide (biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- avanafil (użat biex jikkura disfunzjoni erettili)
- colchicine (użat biex jikkura gotta), jekk għandek problemi bil-kliwi u/jew il-fwied
- dabigatran u ticagrelor (użat biex jipprevjeni u jrrattab id-demm)
- prodotti li fihom grazoprevir, inkluz elbasvir/grazoprevir f'doża fissa kombinata, u glecaprevir/pibrentasvir f'doża fissa kombinata (jintużaw għall-kura ta' infezzjoni kronika tal-epatite C)

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Xi drabi xi pazjenti jridu joqogħdu attenti hafna qabel jew meta jieħdu EVOTAZ. Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu EVOTAZ.

EVOTAZ mhuwiex kura għall-infezzjoni b'HIV. Jista' jibqa' jkollok infezzjonijiet u mard ieħor li għandhom x'jaqsmu mal-HIV.

Kun żgur li t-tabib tiegħek ikun jaf:

- jekk għandek problemi fil-fwied
- jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-marrara (uġiġħ fuq in-naħa tal-lemin). Kien irrappurtat ġebel fil-marrara f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu atazanavir, li huwa komponent ta' EVOTAZ.
- jekk għandek emofilja tat-tip A jew B. Jaf tinnota zieda fil-fsada.
- jekk għandek problemi bil-kliwi tiegħek jew teħtieġ emodjalisi. Kien irrappurtat ġebel fil-kliwi f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu atazanavir, li huwa komponent ta' EVOTAZ. Jekk tiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ġebel fil-kliwi (uġiġħ fil-ġnub tiegħek, demm fl-awrina, uġiġħ meta tgħaddi l-awrina) jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih
- jekk qed tieħu kontraċettivi mill-ħalq ("**il-Pill**") biex ma toħroġx tqila. Jekk fil-preżent tkun qed tuża kontraċettiv orali jew tuża kontraċettiv f'forma ta' impjastru biex tevita tqala, għandek tuża tip addizzjonali jew differenti ta' kontraċezzjoni (eż. kondom)

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

Xi pazjenti li jiehdu terapija antiretrovirali mhallta jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam imsejha osteonekrozi (mewta tat-tessuti tal-ghadam ikkawżata minn telf fil-provvista tad-demem lejn l-ghadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni gravi, indiċi tal-massa tal-ġisem oghla, fost oħrajn, jistgħu jkunu xi whud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-ġogi, uġiġħ (speċjalment fil-ġenbejn, għarkuptejn u spalel) u diffikultà biex tiċċaqraq. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Iperbilirubinimja (zieda fil-livell tal-bilirubina fid-demem) seħħet f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu EVOTAZ. Is-sinjali jistgħu jkunu sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek.

Raxx serju tal-ġilda, inkluż is-Sindrome ta' Stevens-Johnson, jista' jiżviluppa f'pazjenti li jiehdu EVOTAZ. Jekk tiżviluppa raxx, informa lit-tabib tiegħek minnufih.

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

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

Tfal

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 35 kg, għax l-użu ta' EVOTAZ ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u EVOTAZ

M'għandekx tiehu EVOTAZ ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati taħt Tihux EVOTAZ, fil-bidu ta' sezzjoni 2.

Hemm xi mediċini oħra li ma jistgħux jittieħdu flimkien jew jistgħu jkunu jeħtieġu bidla fil-mod kif jingħataw meta jittieħdu ma' EVOTAZ. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċċ dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra. Huwa ferm importanti li dawn li ġejjin jissemmgħu:

- mediċini li fihom ritonavir jew cobicistat (sustanzi ta' tishih)
- mediċini oħrajn għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV (eż. indinavir, didanosine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, efavirenz, etravirine, nevirapine u maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (jintużaw għall-kura tal-epatite Ċ)
- sildenafil, vardenafil u tadalafil (użati mill-irġiel kontra l-impotenza [disfunzjoni erettile])
- jekk qed tiehu kontraċettiv mill-ħalq ("il-Pill"). Għandek tuża wkoll kontraċezzjoni addizzjonali jew tip differenti ta' kontraċezzjoni (eż. kondom).
- kull mediċina użata biex tikkura mard relatat mal-aċidu fl-istonku ("ħruq ta' stonku") (eż. antaċidi, imblokkaturi ta' H₂ bħal famotidine u inibituri ta' proton pump bħal omeprazole)
- disopyramide, flecainide, mexiletine, propafenone, digoxin, bosentan, amlodipine, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil, diltiazem, metoprolol u timolol (mediċini biex ibaxxu l-pressjoni, ir-rata tat-taħbit tal-qalb, jew biex jikkoreġu r-ritmu tat-taħbit tal-qalb)
- atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin u rosuvastatin (użati biex ibaxxu l-livell tal-kolesterol fid-demem)
- salmeterol (użat għall-kura tal-ażżma)
- ciclosporin, tacrolimus, u sirolimus (mediċini biex inaqqsu l-effetti tas-sistema immunitarja tal-ġisem)
- xi antibijotiċi (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazole, itraconazole, voriconazole u fluconazole (antifungali)
- metformin (użat għall-kura ta' dijabete mellitus ta' tip 2)
- warfarin, apixaban, edoxaban, clopidogrel u rivaroxaban (użati biex irattbu d-demem)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastine u vincristine (użati fil-kura tal-kanċer)
- trazodone (użat biex jikkura d-depressjoni)

- perphenazine, risperidone, thioridazine, midazolam (li jingħataw b'injezzjoni), buspirone, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam u zolpidem (użati biex jikkuraw disturbi fis-sistema nervuża)
- buprenorphine (użat biex jikkura dipendenza fuq l-opjojde u uġiġħ)
- elagolix (użat biex jittratta l-uġiġħ tal-endometrijożi)
- fostamatinib (użat biex jittratta l-adulti b'għadd baxx tal-plejtlits)

Hu importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu: kortikosteroidi inklużi dexamethasone, betamethasone, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone. Dawn il-mediċini jintużaw biex jikkuraw allergiji, aźma, mard ta' infjammazzjoni tal-imsaren, kundizzjonijiet infjammatorji tal-għajnejn, ġogi u muskoli u kundizzjonijiet infjammatorji oħrajn. Jekk ma jkunux jistgħu jintużaw alternattivi, l-użu tiegħu għandu jseħħ biss wara evalwazzjoni medika u taħt monitoraġġ mill-qrib mit-tabib tiegħek għal effetti sekondarji tal-kortikosteroidi.

Tqala u treddiġħ

EVOTAZ m'għandux jintuża waqt it-tqala, għax il-livelli tal-medikazzjoni fid-demm tiegħek jistgħu jkunu aktar baxxi waqt it-tqala u jistgħu ma jibqgħux għoljin biżżejjed biex jikkontrollaw l-HIV. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi mediċini differenti jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu EVOTAZ.

Atazanavir, komponent ta' EVOTAZ, huwa eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Mhuwiex magħruf jekk cobicistat, il-komponent l-ieħor ta' EVOTAZ, jigix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda ntwerfa fl-annimali li dan jigix eliminat fil-ħalib. Il-pazjenti ma għandhomx ireddgħu waqt li jkunu qegħdin jiehdu EVOTAZ.

It-treddiġħ *mhuwiex rakkomandat* f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', *għandek tiddiskuti dan* mat-tabib tiegħek *minnufih*.

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi pazjenti rrapportaw sturdament meta ħadu atazanavir jew cobicistat, sustanzi attivi ta' EVOTAZ. Jekk thossok stordut/a jew mhux f'sikte, issuqx, tużax xi għodda jew thaddem magni u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

3. Kif għandek tieħu EVOTAZ

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju. B'hekk il-mediċina tkunlekk effettiva u jonqos ir-riskju li l-virus tal-HIV jizviluppa reżistenza għall-kura.

Id-doża rakkomandata għall-adulti u l-adolessenti (ta' età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 35 kg) ta' EVOTAZ hija pillola waħda kuljum mill-ħalq u mal-ikel, flimkien ma' mediċini oħrajn ta' kontra l-HIV. Il-pilloli għandhom toġhma ħażina, għaldaqstant ibla' l-pillola shiħa; ma għandekx tfarrak jew tomgħod il-pilloli. Dan jgħin biex jigix żgurat li inti tieħu d-doża kollha.

Jekk tieħu EVOTAZ aktar milli suppost

Jekk bi żball tieħu EVOTAZ aktar milli għandek tieħu, kellem lit-tabib tiegħek immedjatement jew mur l-eqreb spjar għal parir.

Jekk tinsa tieħu EVOTAZ

Jekk taqbez doża ta' EVOTAZ bi 12-il siegħa jew inqas, ħudha mill-ewwel mal-ikel u mbagħad ħu d-doża skedata li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu. Jekk taqbez doża u jkunu għaddew aktar minn 12-il siegħa minn meta suppost ħadt EVOTAZ, tiħux id-doża li tkun insejt tieħu. Stenna u ħu d-doża li

jmiss fil-hin tas-soltu tagħha. Tirdupjax id-doża li jmiss. Huwa importanti li ma taqbiżx doži ta' EVOTAZ jew mediċini oħrajn tiegħek kontra l-HIV.

Jekk tiegħaf tiehu EVOTAZ

Tiqafx tiehu EVOTAZ qabel tkellem lit-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi haġa mhux tas-soltu dwar saħħtek.

L-effetti sekondarji li għejjin jistgħu jsejnhu meta tiehu EVOTAZ

Komuni (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- sfurija tal-ġilda jew fil-parti l-bajda ta' għajnejk
- dardir

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- żieda fil-livelli tal-bilirubina fid-demm
- rimettar, dijarea, uġiġ jew skumdità fl-istonku, diġestjoni, żaq (addome) minfuha jew bi pressjoni, gass (flatulenza)
- uġiġ ta' ras, sturdament
- għeja tremenda
- żieda fl-aptit, indeboliment tas-sens tat-togħma, ħalq xott
- diffikultà fl-irqad, ħolm stramb, nġhas
- raxx

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

- taħbit irregolari tal-qalb li huwa ta' theddida għall-ħajja (torsade de pointes)
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)
- infjammazzjoni tal-fwied
- infjammazzjoni tal-frixa, infjammazzjoni tal-istonku
- reazzjonijiet allergiċi inkluż raxx, temperatura tal-ġisem għolja, żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demm, żieda f'tip ta' ċellola bajda tad-demm [esosinofilja] u/jew limfonodi mkabbra (ara sezzjoni 2)
- nefha severa tal-ġilda u tessuti oħra ħafna drabi x-xufftejn jew l-għajnejn
- ħass ħażin, pressjoni tad-demm għolja
- uġiġ fis-sider, kundizzjoni ġenerali ħażina, deni
- qtugħ ta' nifs
- formazzjoni tal-ġebbla fil-kliewi, infjammazzjoni tal-kliewi, demm fl-awrina, proteina eċċessiva fl-awrina, żieda fil-frekwenza ta' meta tghaddi l-awrina, marda kronika tal-kliewi (kemm jahdmu tajjeb il-kliewi tiegħek)
- ġebbla fil-marrara
- jiċkien u l-muskoli, uġiġ fil-ġogi, uġiġ fil-muskoli
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- dipressjoni, ansjetà, disturbi fl-irqad
- għeja jew dgħufija mhux tas-soltu
- telf ta' aptit, telf fil-piż, żieda fil-piż
- disorjentament, telf ta' memorja
- truxija, dgħufija, tagħrix jew uġiġ fid-dirgħajn u fis-saqajn
- ulċeri fil-ħalq u ponot tad-deni
- raxx bil-ħakk, titlef ix-xagħar jew jirraqq b'mod mhux normali, ħakk

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

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu raxx serju tal-ġilda, temperatura tal-ġisem għolja, limfonodi mkabbra (sindrome ta' Stevens-Johnson, ara sezzjoni 2).
- taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari (titwil tal-QTc)
- tkabbir tal-fwied u tal-milsa
- infjammazzjoni fil-marrara
- uġiġh fil-kliewi
- nefħa
- akkumulazzjoni viżibbli tal-fluwidu taħt il-ġilda, raxx tal-ġilda, twessigħ tal-vini
- mod mhux tas-soltu ta' kif timxi
- uġiġh fil-muskoli, sensitività fil-muskoli jew dgħjufija, mhux ikkawżata minn eżerċizzju

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħžen EVOTAZ

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih EVOTAZ

- Is-sustanzi attivi huma atazanavir u cobicistat. Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg ta' atazanavir (bħala sulphate), u 150 mg ta' cobicistat.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola - cellulose, microcrystalline (E460(i)), croscarmellose sodium (E468), sodium starch glycolate, crospovidone (E1202), stearic acid (E570), magnesium stearate (E470b), hydroxypropyl cellulose (E463), silica (E551)
Kisja tar-rita - hypromellose (hydroxypropyl methyl cellulose, E464), titanium dioxide (E171), talc (E553b), triacetin (E1518), red iron oxide (E172)

Kif jidher EVOTAZ u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita ta' EVOTAZ huma roża, ovali, bikonvessi b'dimensjonijiet ta' madwar 19 mm x 10.4 mm, imnaqqxa b'“3641” fuq naħa waħda u b'wiċċhom vojta fuq in-naħa l-oħra.

EVOTAZ pilloli miksijin b'rita jigu fi fliexken ta' 30 pillola. Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakkett li ghejjin: kartuniet ta' barra li fihom 1 flixkun ta' 30 pillola miksija b'rita u kartuniet ta' barra li fihom 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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