

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVOTAZ 300 mg/150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EVOTAZ è indicato in associazione ad altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di soggetti adulti infetti da HIV-1 senza mutazioni note associate a resistenza ad atazanavir (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di EVOTAZ è di una compressa, assunta per via orale con il cibo, una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Raccomandazioni per le dosi dimenticate

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

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

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

Compromissione epatica

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

La sicurezza e l'efficacia di EVOTAZ nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Co-somministrazione con i seguenti medicinali che sono forti induttori dell'isoforma CYP3A4 del citocromo P450 per il potenziale rischio di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5):

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

Co-somministrazione con i seguenti medicinali per il potenziale rischio di reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5):

- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (antigotta) (vedere paragrafo 4.5)

- sildenafil - quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare (per la co-somministrazione nel trattamento della disfunzione erettile vedere paragrafi 4.4 e 4.5), avanafil (inibitori della PDE5)
- simvastatina e lovastatina (inibitori della HMG-CoA reduttasi) (vedere paragrafo 4.5)
- substrati di CYP3A4 o isoforma UGT1A1 della UDP-glucuronil transferasi con finestre terapeutiche ristrette:
 - alfuzosina (antagonista dei recettori alfa-1-adrenergici)
 - amiodarone, bepridil, dronedarone, chinidina, lidocaina sistemica (antiaritmici/antianginosi)
 - astemizolo, terfenadina (antistaminici)
 - cisapride (regolatore della motilità gastrointestinale)
 - derivati dell'ergot (ad es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
 - pimozide, quetiapina (antipsicotici/neurolettici) (vedere paragrafo 4.5)
 - ticagrelor (inibitore dell'aggregazione piastrinica)
 - triazolam, midazolam somministrato per via orale (sedativi/ipnotici) (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale, vedere paragrafo 4.5)

Compromissione epatica da moderata a severa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Pazienti con condizioni coesistenti

Compromissione epatica

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

Atazanavir

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

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

Cobicistat

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

Compromissione renale

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

Effetti sulla clearance stimata della creatinina

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

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

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

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

Prolungamento dell'intervallo QT

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

Pazienti emofiliaci

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

Peso e parametri metabolici

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

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

Iperbilirubinemia

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

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

Colelitiasi

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

Nefrolitiasi

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

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

Osteonecrosi

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

Rash e sindromi associate

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

In pazienti trattati con atazanavir, sono stati riportati sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche e rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS). I pazienti devono essere informati sui segni e i sintomi e devono essere strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Il trattamento con EVOTAZ o con qualsiasi altro medicinale contenente atazanavir deve essere interrotto nel caso in cui si sviluppi rash severo.

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

Co-somministrazione con medicinali antiretrovirali

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

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

Interazioni con altri medicinali

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

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

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

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

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

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

Inibitori della PDE5 utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile

Deve essere usata particolare cautela nel prescrivere gli inibitori della PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil o avanafil) per il trattamento della disfunzione erettile in pazienti che ricevono EVOTAZ.

Si prevede che la co-somministrazione di EVOTAZ con questi medicinali aumenti in maniera sostanziale le loro concentrazioni e possa portare ad eventi avversi associati alla PDE5, quali ipotensione, modifiche della visione e priapismo (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

Misure contraccettive

Non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia di EVOTAZ con i contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.5). Devono essere prese in considerazione forme di contraccezione alternative (non ormonali) (vedere paragrafo 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

Medicinali che influenzano l'esposizione ad atazanavir/cobicistat

Atazanavir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

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

Uso concomitante controindicato

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

Uso concomitante non raccomandato

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

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

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

Medicinali che possono essere influenzati da atazanavir/cobicistat

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

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

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

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

Uso concomitante controindicato

La co-somministrazione con Evotaz di medicinali che sono substrati di CYP3A e hanno indici terapeutici stretti e per i quali la presenza di concentrazioni plasmatiche elevate è associata ad eventi gravi e/o potenzialmente fatali è controindicata. Questi medicinali sono alfuzosina, amiodarone, astemizolo, bepridil, cisapride, colchicina, dronedarone, derivati dell'ergot (ad es. diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), lovastatina, midazolam per via orale, pimozone, quetiapina, chinidina, simvastatina, sildenafil (quando usato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare), avanafil, lidocaina sistemica, ticagrelor, terfenadina e triazolam (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 1).

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

Tabella delle Interazioni

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

Tabella 1: Interazioni tra EVOTAZ ed altri medicinali

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
ANTI-RETROVIRALI		
Inibitori delle proteasi: EVOTAZ in associazione con altri inibitori delle proteasi non è raccomandato poiché la co-somministrazione potrebbe non fornire un'esposizione adeguata agli inibitori delle proteasi.		
Indinavir	Indinavir è associato a iperbilirubinemia indiretta non coniugata dovuta all'inibizione di UGT.	La co-somministrazione di EVOTAZ e indinavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
Lamivudina 150 mg BID + zidovudina 300 mg BID (atazanavir 400 mg QD)	Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di lamivudina e zidovudina quando co-somministrate con atazanavir.	Sulla base di questi risultati e poiché non si prevede che cobicistat abbia un impatto significativo sulla farmacocinetica degli NRTI, non si ritiene che la co-somministrazione di EVOTAZ con questi medicinali ne alteri significativamente l'esposizione.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<p>Didanosina (compresse tamponate) 200 mg/stavudina 40 mg, ambedue in unica dose (atazanavir 400 mg in unica dose)</p>	<p>Atazanavir, somministrazione simultanea con ddI+d4T (a digiuno) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, dosato 1 ora dopo ddI+d4T (a digiuno) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Le concentrazioni di atazanavir sono state grandemente diminuite quando è stato co-somministrato con didanosina (compresse tamponate) e stavudina.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir con aumento del pH dovuto alla presenza dell'anti acido nelle compresse tamponate di didanosina.</p> <p>Non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di didanosina e stavudina.</p>	<p>Didanosina deve essere presa a digiuno 2 ore dopo EVOTAZ preso con il cibo. Non si ritiene che la co-somministrazione di EVOTAZ con stavudina alteri significativamente l'esposizione alla stavudina.</p>
<p>Didanosina (capsule gastroresistenti) 400 mg in unica dose (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Didanosina (con il cibo) Didanosina AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Didanosina C_{max} ↓36% (↓45% ↓26%) Didanosina C_{min} ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir quando somministrato con didanosina capsule gastro-resistenti, ma la somministrazione con il cibo ha diminuito le concentrazioni di didanosina.</p>	

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<p>Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) 300 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atazanavir C_{max} ↓21% (↓27% ↓14%) Atazanavir C_{min} ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di tenofovir DF e cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55%</p> <p>Il meccanismo dell'interazione tra atazanavir e tenofovir DF non è noto.</p>	<p>Tenofovir DF può ridurre l'AUC e la C_{min} di atazanavir. In caso di co-somministrazione con tenofovir DF, si raccomanda che EVOTAZ e tenofovir DF 300 mg siano somministrati insieme con il cibo. Atazanavir aumenta le concentrazioni di tenofovir. Concentrazioni più elevate possono potenziare le reazioni avverse associate a tenofovir, inclusi i disturbi renali. I pazienti che ricevono tenofovir disoproxil devono essere monitorati per le reazioni avverse associate a tenofovir.</p>
<p>Tenofovir alafenamide 10 mg una volta al giorno/emtricitabina 200 mg una volta al giorno (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno)</p>	<p>Tenofovir alafenamide AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Tenofovir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254% ↑293%)</p>	<p>Quando si co-somministrano tenofovir alafenamide/emtricitabina ed EVOTAZ, la dose raccomandata di tenofovir alafenamide/emtricitabina è 10/200 mg una volta al giorno.</p>
<p>Tenofovir alafenamide 10 mg una volta al giorno (atazanavir 300 mg una volta al giorno con cobicistat 150 mg una volta al giorno)</p>	<p>Cobicistat: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C_{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C_{min} ↑35% (↑21% ↑51%)</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di tenofovir alafenamide e cobicistat aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir alafenamide e tenofovir.</p> <p>Atazanavir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ e tenofovir alafenamide 25 mg per il trattamento dell'infezione da HBV non è raccomandata</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Atazanavir Atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atazanavir C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	La co-somministrazione di efavirenz con EVOTAZ non è raccomandata. Efavirenz riduce le concentrazioni di atazanavir e ci si attende che riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat. Ciò potrebbe causare una perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir (vedere paragrafo 4.4).
Efavirenz 600 mg singola dose (cobicistat 150 mg QD)	Efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : Non determinato Il meccanismo dell'interazione tra efavirenz ed atazanavir, o efavirenz e cobicistat, è l'induzione del CYP3A4 da parte di efavirenz.	
Etravirina	Ci si attende che la co-somministrazione di etravirina ed EVOTAZ riduca le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e cobicistat. Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di etravirina.	La co-somministrazione di EVOTAZ ed etravirina non è raccomandata perché potrebbe causare una perdita dell'effetto terapeutico e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<p>Nevirapina 200 mg BID (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p> <p>Studio condotto in pazienti affetti da HIV</p>	<p>Nevirapina AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Nevirapina C_{max} ↑17% (↑9% ↑25%) Nevirapina C_{min} ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atazanavir C_{max} ↓28% (↓40% ↓14%) Atazanavir C_{min} ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>Ci si attende che la co-somministrazione di nevirapina e cobicistat riduca le concentrazioni plasmatiche di cobicistat mentre le concentrazioni plasmatiche di nevirapina potrebbero essere aumentate.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di nevirapina e di inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ e nevirapina non è raccomandata e potrebbe causare una perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir. Ci si attende che la co-somministrazione di nevirapina ed EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di nevirapina che possono aumentare il rischio di tossicità associata a nevirapina (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Rilpivirina</p>	<p>Ci si attende che EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di CYP3A.</p>	<p>EVOTAZ e rilpivirina possono essere co-somministrati senza aggiustamenti della dose, in quanto l'aumento atteso delle concentrazioni di rilpivirina non è considerato clinicamente rilevante.</p>
<i>Inibitori dell'integrasi</i>		
<p>Dolutegravir</p>	<p>Ci si attende che la co-somministrazione di EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir. Non ci si attende che dolutegravir influisca sulla farmacocinetica di EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di UGT1A1 da parte di atazanavir.</p>	<p>EVOTAZ e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamenti della dose.</p>
<p>Raltegravir 400 mg BID (atazanavir 400 mg)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑72% Raltegravir C_{max} ↑53% Raltegravir C_{12hr} ↑95%</p> <p>Il meccanismo è l'inibizione di UGT1A1 da parte di atazanavir.</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose per raltegravir in caso di co-somministrazione di EVOTAZ.</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Antagonisti CCR5</i>		
Maraviroc	<p>Maraviroc è un substrato di CYP3A e la sua concentrazione plasmatica aumenta in caso di co-somministrazione con potenti inibitori di CYP3A.</p> <p>Non ci si attende che maraviroc abbia alcuna influenza sulle concentrazioni di atazanavir e cobicistat.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>In caso di co-somministrazione di maraviroc ed EVOTAZ, i pazienti devono ricevere 150 mg di maraviroc due volte al giorno. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc per maggiori dettagli.</p>
<i>Inibitori della proteasi HCV</i>		
<p>Boceprevir 800 mg tre volte al giorno (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno)</p>	<p>Boceprevir AUC ↔5% Boceprevir C_{max} ↔7% Boceprevir C_{min} ↔18%</p> <p>Atazanavir AUC ↓35% Atazanavir C_{max} ↓25% Atazanavir C_{min} ↓49%</p> <p>La co-somministrazione di boceprevir ed atazanavir/ritonavir ha determinato una riduzione dell'esposizione ad atazanavir e ritonavir.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione non è noto.</p>	<p>La co-somministrazione di boceprevir con EVOTAZ non è raccomandata.</p>
Simeprevir	<p>Ci si attende che EVOTAZ aumenti le concentrazioni plasmatiche di simeprevir. Simeprevir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A.</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ e simeprevir non è raccomandata.</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Telaprevir 750 mg tre volte al giorno (atazanavir/ritonavir 300/100 mg una volta al giorno)	<p>Telaprevir AUC ↓20% (↓24% ↓15%) Telaprevir C_{max} ↓21% (↓26% ↓16%) Telaprevir C_{min} ↓15% (↓25% ↓2%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑17% (↓3% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↓15% (↓27% ↓2%) Atazanavir C_{min} ↑85% (↑40% ↑144%)</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose per telaprevir in caso di co-somministrazione di EVOTAZ.</p> <p>Si raccomanda il monitoraggio clinico e di laboratorio per l'iperbilirubinemia.</p>
Telaprevir 750 mg tre volte al giorno (cobicistat 150 mg una volta al giorno in associazione con elvitegravir)	<p>Telaprevir AUC ↔ Telaprevir C_{max} ↔ Telaprevir C_{min} ↔</p> <p>Cobicistat AUC ↔ Cobicistat C_{max} ↔ Cobicistat C_{min} ↑232%</p>	

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
ANTIBIOTICI		
<p>Clarithromicina 500 mg BID (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Clarithromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromicina C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromicina C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-idrossi claritromicina 14-idrossi claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-idrossi claritromicina C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-idrossi claritromicina C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Clarithromicina può aumentare le concentrazioni di atazanavir e cobicistat. Ci si attende un aumento dell'esposizione alla claritromicina in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e/o cobicistat e claritromicina.</p>	<p>Considerare l'uso di antibiotici alternativi.</p>
ANTIDIABETICI		
<p>Metformina</p>	<p>Cobicistat inibisce in modo reversibile MATE1 e le concentrazioni di metformina possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p>	<p>Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente ed un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono EVOTAZ.</p>
ANTIFUNGINI		
<p>Ketoconazolo 200 mg QD (atazanavir 400 mg QD)</p>	<p>Non sono stati osservati effetti significativi sulle concentrazioni di atazanavir.</p>	<p>Si richiede cautela. Non sono disponibili raccomandazioni specifiche sul dosaggio per la co-</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Itraconazolo	<p>Itraconazolo, come ketoconazolo, è un potente inibitore nonché un substrato di CYP3A4.</p> <p>Le concentrazioni di ketoconazolo, itraconazolo e/o cobicistat possono aumentare in caso di co-somministrazione di ketoconazolo o itraconazolo con EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo d'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir, cobicistat e ketoconazolo o itraconazolo.</p>	<p>somministrazione di EVOTAZ con ketoconazolo o itraconazolo. Se è necessaria la co-somministrazione, la dose giornaliera di ketoconazolo o itraconazolo non deve superare 200 mg.</p>
Voriconazolo	Effetti non noti	<p>Voriconazolo non deve essere co-somministrato con EVOTAZ a meno che una valutazione del beneficio/rischio giustifichi l'uso del voriconazolo (vedere paragrafo 4.4). Il monitoraggio clinico può essere necessario in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p>
Fluconazolo 200 mg QD (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD)	<p>Le concentrazioni di atazanavir e fluconazolo non sono state modificate significativamente quando atazanavir/ritonavir è stato somministrato con fluconazolo.</p> <p>Le concentrazioni di fluconazolo possono aumentare in caso di co-somministrazione con cobicistat.</p>	È raccomandato il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.
ANTIGOTTA		
Colchicina	<p>Le concentrazioni plasmatiche di colchicina possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>EVOTAZ non deve essere co-somministrato con colchicina in pazienti con compromissione renale o epatica.</p> <p>Dosaggio raccomandato di colchicina in caso di somministrazione con EVOTAZ in pazienti senza compromissione renale o epatica: una riduzione della dose di colchicina o l'interruzione del trattamento con colchicina è raccomandato nei pazienti con funzione renale o epatica normale se è richiesto un trattamento con EVOTAZ.</p>
ANTIMICOBATTERICI		

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<p>Rifabutina 150 mg due volte a settimana (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* Rifabutina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)* Rifabutina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)*</p> <p>*Quando paragonata a rifabutina 150 mg QD da sola. AUC totale di rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ e rifabutina non è raccomandata. Se l'associazione è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte a settimana a giorni stabiliti (ad esempio: lunedì, mercoledì e venerdì). Un monitoraggio più attento degli eventi avversi associati a rifabutina, incluse neutropenia ed uveite, è giustificato da un atteso aumento dell'esposizione alla rifabutina. Si raccomanda un'ulteriore riduzione del dosaggio della rifabutina a 150 mg due volte a settimana a giorni stabiliti per quei pazienti che non tollerano la dose di 150 mg 3 volte a settimana. Si deve ricordare che il dosaggio di 150 mg due volte a settimana potrebbe fornire un'esposizione non ottimale alla rifabutina, generando così un possibile rischio di resistenza alla rifamicina ed il fallimento del trattamento. Si devono considerare le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p>
<p>Rifabutina 150 mg a giorni alterni/elvitegravir 150 mg QD/cobicistat 150 mg QD</p>	<p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66%</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔8% C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6%</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394%</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>Si devono considerare le linee guida ufficiali su un appropriato trattamento della tubercolosi nei pazienti affetti da HIV.</p>
<p>Rifampicina 600 mg QD (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)</p>	<p>Rifampicina è un forte induttore del CYP3A4 ed ha mostrato di causare una riduzione della AUC di atazanavir del 72% che può determinare il fallimento virologico e lo sviluppo di resistenza.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte della rifampicina.</p>	<p>Rifampicina riduce notevolmente le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e ciò potrebbe causare perdita dell'effetto terapeutico di EVOTAZ e lo sviluppo di resistenza ad atazanavir. L'associazione di rifampicina ed EVOTAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
RIDUTTORI DI ACIDITA'		
<i>Antagonisti dei Recettori H₂</i>		
Senza Tenofovir		
Famotidina 20 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg QD) in pazienti affetti da HIV	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Per pazienti che non assumono tenofovir , EVOTAZ QD da assumere con il cibo deve essere somministrato simultaneamente a, e/o almeno 10 ore dopo, una dose dell'antagonista dei recettori H ₂ . La dose dell'antagonista dei recettori H ₂ non deve superare una dose paragonabile di famotidina 20 mg BID.
Con Tenofovir DF 300 mg QD		
Famotidina 20 mg BID (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg QD, somministrazione simultanea)	Atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Atazanavir C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) Atazanavir C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir in quanto gli antagonisti dei recettori H ₂ aumentano il pH gastrico.	Per pazienti che assumono tenofovir DF , non è raccomandato co-somministrare EVOTAZ con un antagonista dei recettori H ₂ .
<i>Inibitori della pompa protonica</i>		
Omeprazolo 40 mg QD (atazanavir 400 mg QD, 2 ore dopo omeprazolo)	Atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atazanavir C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) Atazanavir C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	La co-somministrazione di inibitori della pompa protonica con EVOTAZ non è raccomandata.
Omeprazolo 40 mg QD (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD, 2 ore dopo omeprazolo)	Atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atazanavir C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) Atazanavir C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Omeprazolo 20 mg QD al mattino (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD la sera, 12 ore dopo omeprazolo)	Atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atazanavir C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) Atazanavir C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Il meccanismo dell'interazione è una ridotta solubilità di atazanavir in quanto gli inibitori della pompa protonica aumentano il pH gastrico.	
<i>Antiacidi</i>		
Antiacidi e medicinali contenenti tamponi	La riduzione delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir può essere causata dall'aumento del pH gastrico nel caso in cui gli antiacidi, inclusi i medicinali tamponati, vengano somministrati con EVOTAZ.	EVOTAZ deve essere somministrato 2 ore prima o 1 ora dopo l'assunzione di antiacidi o di medicinali tamponati.
ANTAGONISTI DEGLI ADRENORECETTORI ALFA 1		
Alfuzosina	Potenziale aumento delle concentrazioni della alfuzosina che può portare ad ipotensione. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	La co-somministrazione di EVOTAZ con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANTICOAGULANTI		
Warfarin	La co-somministrazione con EVOTAZ può aumentare le concentrazioni plasmatiche di warfarin. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	La co-somministrazione con EVOTAZ può provocare sanguinamento grave e/o potenzialmente fatale a causa dell'aumentata esposizione al warfarin e non è stata studiata. Si raccomanda il monitoraggio dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).
Rivaroxaban	La co-somministrazione di EVOTAZ e rivaroxaban può aumentare l'esposizione al rivaroxaban ed aumentare il sanguinamento. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e della P-gp da parte di cobicistat.	Evitare l'uso concomitante di EVOTAZ e rivaroxaban.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Dabigatran	<p>Le concentrazioni di dabigatran possono essere modificate in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione della P-gp da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico quando dabigatran è co-somministrato con inibitori della P-gp.</p> <p>Un test di coagulazione consente di identificare i pazienti con aumentato rischio emorragico dovuto all'aumentata esposizione al dabigatran.</p>
Ticagrelor	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ e ticagrelor può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A e/o della P-glicoproteina da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ con ticagrelor è controindicata.</p> <p>Si raccomanda l'uso di altri antiaggreganti piastrinici che non sono soggetti ad inibizione o induzione del CYP (ad es. prasugrel) (vedere paragrafo 4.3).</p>
ANTIEPILETTICI		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina	<p>Ci si attende che questi antiepilettici riducano le concentrazioni plasmatiche di atazanavir e/o cobicistat.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A da parte dell'antiepilettico.</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ con questi antiepilettici è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
ANTISTAMINICI		
Astemizolo Terfenadina	<p>EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ con astemizolo e terfenadina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
ANTINEOPLASTICI E IMMUNOSOPPRESSORI		
<i>Antineoplastici</i>		
Irinotecan	<p>Atazanavir inibisce l'UGT e può interferire con il metabolismo dell'irinotecan, determinando un aumento di tossicità da irinotecan.</p>	<p>Se EVOTAZ è co-somministrato con irinotecan, i pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni avverse correlate all'irinotecan.</p>
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat.</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali antitumorali.</p>
<i>Immunosoppressori</i>		

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	Le concentrazioni di questi immunosoppressori possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	Si raccomanda un controllo più frequente delle concentrazioni terapeutiche degli immunosoppressori quando co-somministrati EVOTAZ.
ANTIPSICOTICI		
Pimozide Quetiapina	Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A da parte di atazanavir e cobicistat.	L'associazione di pimozide o quetiapina ed EVOTAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
CARDIOVASCOLARI		
<i>Antiarritmici</i>		
Disopiramide Flecainide Mexiletina Propafenone	Le concentrazioni di questi medicinali antiarritmici possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A da parte di atazanavir e cobicistat.	La co-somministrazione con EVOTAZ può causare reazioni avverse gravi e/o potenzialmente pericolose per la vita. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni terapeutiche di questi medicinali in caso di uso concomitante con EVOTAZ.
Amiodarone Dronedarone Chinidina Lidocaina sistemica	Le concentrazioni di questi medicinali antiarritmici possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A da parte di atazanavir e cobicistat.	Amiodarone, dronedarone, chinidina e lidocaina sistemica hanno una ristretta finestra terapeutica e sono controindicati a causa della potenziale inibizione del CYP3A da parte di EVOTAZ (vedere paragrafo 4.3).
Digossina (0,5 mg singola dose)/cobicistat (150 mg dosi multiple)	Le concentrazioni plasmatiche di digossina possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Digossina: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : non determinato Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione di P-gp da parte di cobicistat.	Il picco di concentrazione di digossina aumenta in caso di co-somministrazione con cobicistat. In caso di somministrazione con EVOTAZ, titolare la dose e monitorare le concentrazioni di digossina. Inizialmente deve essere prescritta la dose più bassa di digossina.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Antipertensivi</i>		
Metoprololo Timololo	Le concentrazioni dei betabloccanti possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP2D6 da parte di cobicistat.	In caso di co-somministrazione con EVOTAZ si raccomanda il monitoraggio clinico e può essere necessario ridurre la dose dei beta-bloccanti.
<i>Calcio-antagonisti</i>		
Bepidil	EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.	La co-somministrazione con bepidil è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Diltiazem 180 mg QD (atazanavir 400 mg QD)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di atazanavir. Si è osservato un aumento del massimo intervallo PR rispetto ad atazanavir somministrato da solo. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	L'esposizione al diltiazem ed al suo metabolita, desacetil-diltiazem, è aumentata quando diltiazem è co-somministrato con atazanavir, un componente di EVOTAZ. Si deve considerare una riduzione del 50% della dose iniziale di diltiazem e si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico.
Amlodipina Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil	Le concentrazioni di questi calcio-antagonisti possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	Si richiede cautela. Deve essere considerato l'aumento graduale della dose dei calcio-antagonisti. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico. Quando questi medicinali sono co-somministrati con EVOTAZ, si raccomanda il monitoraggio clinico dell'effetto terapeutico e degli eventi avversi.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
<i>Antagonisti dei recettori dell'endotelina</i>		
Bosentan	<p>La co-somministrazione di bosentan con cobicistat può ridurre le concentrazioni plasmatiche di cobicistat.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'induzione del CYP3A4 da parte di bosentan.</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di atazanavir possono diminuire in seguito alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche di cobicistat, con possibile perdita dell'effetto terapeutico e sviluppo di resistenza.</p> <p>La co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>
CORTICOSTEROIDI		
<p>Corticosteroidi metabolizzati principalmente da CYP3A (compreso betametasona, budesonide, fluticasone, mometasone, prednisone, triamcinolone).</p>	<p>Interazioni non studiate con uno qualsiasi dei componenti di EVOTAZ.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero aumentare quando somministrati in concomitanza a EVOTAZ, provocando una riduzione delle concentrazioni sieriche di cortisolo.</p>	<p>L'utilizzo concomitante di EVOTAZ e corticosteroidi metabolizzati da CYP3A (per esempio fluticasone propionato o altri corticosteroidi assunti per via nasale o inalatoria) può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi, comprese la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica.</p> <p>La somministrazione in concomitanza a corticosteroidi metabolizzati da CYP3A è sconsigliata, a meno che i potenziali benefici per il paziente non superino i rischi; in questo caso è necessario monitorare i pazienti per verificare l'assenza di effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi. Deve essere valutato l'impiego di corticosteroidi alternativi che sono metabolizzati in misura minore dal CYP3A, ad esempio beclometasone per via nasale o inalatoria, in particolare per l'utilizzo a lungo termine.</p>
ANTIDEPRESSIVI		
<i>Altri antidepressivi:</i>		
Trazodone	<p>Le concentrazioni plasmatiche di trazodone possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p> <p>Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>In caso di co-somministrazione di trazodone ed EVOTAZ, l'associazione deve essere usata con cautela e si deve considerare una dose più bassa di trazodone.</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
DISFUNZIONE ERETTILE		
<i>Inibitori della PDE5</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	<p>Sildenafil, tadalafil e vardenafil sono metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con EVOTAZ può causare aumenti delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 ed un aumento delle reazioni avverse associate alla PDE5, inclusi ipotensione, modificazioni della visione e priapismo.</p> <p>Il meccanismo di questa interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.</p>	<p>I pazienti devono essere informati di questi possibili effetti indesiderati quando usano gli inibitori della PDE5 per la disfunzione erettile con EVOTAZ (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Per il trattamento della disfunzione erettile, in caso di co-somministrazione con EVOTAZ, sildenafil deve essere somministrato con cautela alle dosi ridotte di 25 mg ogni 48 ore; tadalafil deve essere usato con cautela alle dosi ridotte di 10 mg ogni 72 ore; vardenafil deve essere somministrato con cautela alle dosi ridotte non superiori a 2,5 mg in 72 ore.</p> <p>Aumentare il monitoraggio per evidenziare eventuali reazioni avverse.</p> <p>L'associazione di avanafil ed EVOTAZ è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Vedere anche IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE in questa tabella per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione di EVOTAZ con sildenafil.</p>
PRODOTTI ERBORISTICI		
Erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	<p>Con l'uso concomitante dell'Erba di San Giovanni ed EVOTAZ si può verificare una significativa riduzione dei livelli plasmatici di cobicistat ed atazanavir. L'effetto può essere dovuto ad una induzione del CYP3A4. C'è il rischio di una perdita dell'effetto terapeutico e di sviluppo di resistenza ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3).</p>	<p>La co-somministrazione di EVOTAZ con prodotti contenenti l'Erba di S. Giovanni è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
CONTRACCETTIVI ORMONALI		
Progestinici/estrogeni	<p>Le concentrazioni di etinilestradiolo e noretindrone aumentano quando un contraccettivo orale di combinazione contenente queste due sostanze è co-somministrato con atazanavir. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del metabolismo da parte di atazanavir.</p> <p>Gli effetti della co-somministrazione di EVOTAZ su progestinici ed estrogeni non sono noti.</p>	La co-somministrazione di EVOTAZ con contraccettivi ormonali deve essere evitata. Si raccomanda un metodo contraccettivo alternativo affidabile (non ormonale).
AGENTI IPOLIPIDEMIZZANTI		
<i>Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi</i>		
Simvastatina Lovastatina	Simvastatina e lovastatina sono altamente dipendenti dal CYP3A4 per il loro metabolismo e la co-somministrazione con EVOTAZ può causare un aumento delle concentrazioni.	La co-somministrazione di simvastatina o lovastatina con EVOTAZ è controindicata a causa dell'aumentato rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina	Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può aumentare anche con atorvastatina, che è ugualmente metabolizzata dal CYP3A4.	La co-somministrazione di atorvastatina ed EVOTAZ non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con un attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).
Pravastatina Fluvastatina Pitavastatina	<p>Sebbene non studiate, esiste la possibilità di un incremento dell'esposizione alla pravastatina o alla fluvastatina quando sono co-somministrate con gli inibitori delle proteasi. La pravastatina non è metabolizzata dal CYP3A4. La fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.</p> <p>Le concentrazioni plasmatiche di pitavastatina possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.</p>	Si deve esercitare cautela.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
Rosuvastatina (10 mg singola dose)/Elvitegravir (150 mg QD)/Cobicistat (150 mg QD)	Rosuvastatina: AUC: ↑38% C _{max} : ↑89% C _{min} : ↑43% Cobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Il meccanismo dell'interazione è la potenziale inibizione del trasportatore OATP1B1 da parte di cobicistat.	La dose di rosuvastatina non deve superare 10 mg/die. Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato.
BETA-AGONISTI INALATORI		
Salmeterolo	La co-somministrazione con EVOTAZ può portare ad un aumento delle concentrazioni di salmeterolo e ad un aumento degli eventi avversi associati al salmeterolo. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	La co-somministrazione di salmeterolo ed EVOTAZ non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
DERIVATI DELL'ERGOT		
Diidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina	EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.	La co-somministrazione di EVOTAZ e questi derivati dell'ergot è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
NEUROLETTICI		
Perfenazina Risperidone Tioridazina	La co-somministrazione di neurolettici con EVOTAZ può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei neurolettici. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e/o del CYP2D6 da parte di atazanavir e/o cobicistat.	Una riduzione della dose dei neurolettici metabolizzati da CYP3A o CYP2D6 può essere necessaria in caso di co-somministrazione con EVOTAZ.

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
OPPIOIDI		
Buprenorfina, QD, dose stabile di mantenimento (atazanavir 300 mg QD con ritonavir 100 mg QD)	Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C _{max} ↑37% Buprenorfina C _{min} ↑69% Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C _{max} ↑61% Norbuprenorfina C _{min} ↑101% Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 e dell'UGT1A1 da parte di atazanavir. Le concentrazioni di atazanavir non sono state significativamente modificate.	La co-somministrazione richiede un controllo clinico degli effetti cognitivi e di sedazione. Si può considerare una riduzione della dose della buprenorfina.
Buprenorfina/naloxone in associazione con cobicistat	Buprenorfina AUC: ↑35% Buprenorfina C _{max} : ↑66% Buprenorfina C _{min} : ↑12% Naloxone AUC: ↓28% Naloxone C _{max} : ↓28% Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat.	
Metadone, dose stabile di mantenimento (atazanavir 400 mg QD)	Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone, quando co-somministrato con atazanavir. Dal momento che cobicistat ha mostrato di non avere un effetto significativo sulle concentrazioni di metadone, non sono attese interazioni se il metadone è co-somministrato con EVOTAZ.	Se il metadone è co-somministrato con EVOTAZ, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.
IPERTENSIONE DELL'ARTERIA POLMONARE		
<i>Inibitori della PDE5</i>		
Sildenafil	La co-somministrazione con EVOTAZ può portare ad un aumento delle concentrazioni dell'inibitore della PDE5 e ad un aumento degli eventi avversi associati agli inibitori della PDE5. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di atazanavir e cobicistat.	Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace per sildenafil quando utilizzato in associazione con EVOTAZ per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare. Sildenafil, quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione dell'arteria polmonare, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinali suddivisi per area terapeutica	Interazione	Raccomandazioni per la co-somministrazione
SEDATIVI/IPNOTICI		
Midazolam Triazolam	Midazolam e triazolam sono ampiamente metabolizzati dal CYP3A4. La co-somministrazione con EVOTAZ può causare un elevato aumento della concentrazione di queste benzodiazepine. Per estrapolazione dai dati osservati con altri inibitori del CYP3A4, sono attesi aumenti delle concentrazioni significativamente maggiori a seguito di somministrazione orale di midazolam. Dati sull'uso concomitante di midazolam per via parenterale con altri inibitori delle proteasi suggeriscono un possibile aumento di 3-4 volte dei livelli plasmatici di midazolam.	EVOTAZ non deve essere co-somministrato con triazolam o midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna fare attenzione alla co-somministrazione di EVOTAZ con midazolam per via parenterale. Se EVOTAZ viene co-somministrato con midazolam per via parenterale, questo deve essere fatto presso una unità di terapia intensiva o simile che assicuri un attento controllo clinico ed appropriata assistenza medica in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Si deve prendere in considerazione l'aggiustamento del dosaggio del midazolam, soprattutto se viene somministrata più di una dose di midazolam.
Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Le concentrazioni di questi sedativi/ipnotici possono aumentare in caso di co-somministrazione con EVOTAZ. Il meccanismo dell'interazione è l'inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat.	Per questi sedativi/ipnotici può essere necessario ridurre la dose e si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni.
REGOLATORI DELLA MOTILITÀ GASTROINTESTINALE		
Cisapride	EVOTAZ non deve essere usato in associazione con medicinali substrati di CYP3A4 che hanno un indice terapeutico stretto.	La co-somministrazione di EVOTAZ e cisapride è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di EVOTAZ in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di EVOTAZ durante la gravidanza deve essere considerato soltanto se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio.

Atazanavir

Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che atazanavir non causa malformazioni. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Cobicistat

I dati clinici relativi all'uso di cobicistat in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva da parte di cobicistat (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

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

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

EVOTAZ non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri durante il trattamento con regimi contenenti atazanavir o cobicistat (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

Nello studio clinico GS-US-216-0114, uno studio clinico di Fase 3 randomizzato, con controllo attivo nel quale 692 pazienti naïve al trattamento hanno ricevuto almeno una dose di atazanavir potenziato con cobicistat (n = 344) o atazanavir potenziato con ritonavir (n = 348) somministrati con altri medicinali antiretrovirali, le reazioni avverse segnalate più frequentemente nel gruppo atazanavir potenziato con cobicistat durante 144 settimane sono state associate ad un aumento dei livelli di bilirubina (vedere Tabella 2).

Di questi 692 pazienti, rispettivamente 613 (300 trattati con atazanavir e cobicistat e 313 trattati con atazanavir e ritonavir) e 496 (250 trattati con atazanavir e cobicistat e 246 trattati con atazanavir e ritonavir) hanno ricevuto, rispettivamente, almeno 48 e 144 settimane di trattamento.

In 2 studi clinici controllati sulla terapia di associazione con altri medicinali antiretrovirali, 1.806 pazienti adulti che avevano ricevuto atazanavir 400 mg una volta al giorno (1.151 pazienti, durata mediana di 52 settimane e durata massima di 152 settimane) o atazanavir 300 mg potenziato con ritonavir 100 mg una volta al giorno (655 pazienti, durata mediana di 96 settimane e durata massima di 108 settimane), le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state nausea, diarrea ed ittero.

Nella maggioranza dei casi, l'ittero era riferito da poche settimane a pochi mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle Reazioni Avverse

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

Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
non comune	ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	aumento dell'appetito
non comune	perdita di peso, aumento di peso, anoressia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	insonnia, sogni anormali
non comune	depressione, disturbi del sonno, disorientamento, ansia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comune	cefalea, capogiri, sonnolenza, disgeusia
non comune	neuropatia periferica, sincope, amnesia
<i>Patologie dell'occhio</i>	
molto comune	ittero oculare
<i>Patologie cardiache</i>	
non comune	torsioni di punta ^a
Raro	prolungamento dell'intervallo QTc ^a , edema, palpitazione
<i>Patologie vascolari</i>	
non comune	ipertensione
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	
non comune	dispnea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
molto comune	nausea
Comune	vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, distensione addominale, flatulenza, secchezza della bocca
non comune	pancreatite, gastrite, stomatite aftosa
<i>Patologie epatobiliari</i>	
molto comune	ittero
Comune	iperbilirubinemia
non comune	epatite, colelitiasi ^a , colestasi ^a
Raro	epatosplenomegalia, colecistite ^a
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Comune	rash
non comune	prurito, eritema multiforme ^{a,b} , eruzioni cutanee tossiche ^{a,b} , rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) ^{a,b} , angioedema ^a , orticaria, alopecia
Raro	sindrome di Stevens-Johnson ^{a,b} , rash vescicolo-bollosa, eczema, vasodilatazione
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
non comune	mialgia, atrofia muscolare, artralgia
Raro	miopatia

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie renali e urinarie</i>	
non comune	nefrolitiasi ^a , ematuria, proteinuria, pollachiuria, nefrite interstiziale
Raro	dolore renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
non comune	ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	affaticamento
non comune	piressia, astenia, dolore toracico, malessere
Raro	disturbi dell'andatura

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

^bPer maggiori dettagli, vedere il paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sindrome da riattivazione immunitaria e disturbi autoimmuni

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

Osteonecrosi

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

Parametri metabolici

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

Rash e sindromi associate

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

Con l'uso di atazanavir sono stati riportati sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme, eruzioni cutanee tossiche e rash da farmaco con eosinofilia e sintomatologia sistemica (sindrome DRESS) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

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

8,0 ± 16,8 mL/min nel gruppo atazanavir potenziato con ritonavir più combinazione a dose fissa di emtricitabina e tenofovir DF.

Effetti sul fegato

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

Alterazioni di laboratorio

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

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

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

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e meno di 18 anni hanno avuto una durata media di trattamento con atazanavir di 115 settimane. In tali studi il profilo di sicurezza nel complesso era paragonabile a quello osservato negli adulti. Nei pazienti pediatriche sono stati riportati sia blocco atrioventricolare asintomatico di primo grado (23%) che di secondo grado (1%).

L'alterazione di laboratorio riportata più frequentemente nei pazienti pediatriche che avevano ricevuto atazanavir è stata l'aumento della bilirubina totale (≥ 2,6 volte il limite massimo della norma, Grado 3-4) nel 45% dei pazienti.

Altre popolazioni speciali

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

Tra i 1.151 pazienti in trattamento con atazanavir 400 mg, una volta al giorno, 177 pazienti erano coinfetti con virus dell'epatite cronica B o C e tra i 655 pazienti in trattamento con atazanavir 300 mg, una volta al giorno, e ritonavir 100 mg, una volta al giorno, 97 erano coinfetti con il virus dell'epatite cronica B o C. I pazienti coinfetti sembravano mostrare più facilmente dei valori elevati di transaminasi epatiche al basale rispetto a coloro i quali non soffrivano di epatite cronica virale. Non si è osservata alcuna differenza nella frequenza degli innalzamenti della bilirubina fra questi pazienti e quelli senza epatite virale. La frequenza di epatiti da trattamento o aumenti delle transaminasi nei

pazienti co infetti è stata paragonabile tra i regimi contenenti atazanavir e quelli con i medicinali di confronto (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con coinfezione cronica da epatite B o virus dell'epatite C

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

EVOTAZ è una combinazione a dose fissa del medicinale antivirale atazanavir potenziato dal potenziatore farmacocinetico cobicistat.

Atazanavir

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

Cobicistat

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

Attività antivirale *in vitro*

Atazanavir

L'atazanavir mostra una attività anti HIV-1 (inclusi tutti i ceppi virali testati) ed una attività anti HIV-2 in colture cellulari.

Cobicistat

Cobicistat non possiede un'attività antivirale.

Effetti farmacodinamici

Effetto di cobicistat sulla farmacocinetica di atazanavir

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

Efficacia e sicurezza clinica

In pazienti infetti da HIV-1 naïve al trattamento

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

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

Le caratteristiche demografiche e basali erano simili nei gruppi di atazanavir con cobicistat e atazanavir con ritonavir. L'età media dei soggetti era di 36 anni (range: 19-70). L'HIV-1 RNA \log_{10} plasmatico mediano al basale era 4,81 (range: 3,21-6,44). La conta mediana al baseline delle cellule CD4+ era 352 cellule/mm³ (range: 1-1455) e il 16,9% aveva la conta delle cellule CD4+ ≤ 200 cellule/mm³. La percentuale di soggetti con carica virale al basale > 100.000 copie/mL è stata del 39,7%. I risultati del trattamento alle settimane 48 e 144 per studio GS-US-216-0114 sono presentati nella Tabella 3.

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

	Settimana 48		Settimana 144	
	Atazanavir e cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir e ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir e cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir e ritonavir ^f (n = 348)
Successo virologico HIV-1 RNA < 50 copie/mL	85%	87%	72%	74%
Differenza di trattamento	-2,2% (IC 95% = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (IC 95% = -8,7%, 4,5%)	
Fallimento virologico^c	6%	4%	8%	5%
Nessun dato virologico nella finestra di osservazione della settimana 48 o della settimana 144	9%	9%	20%	21%

Interruzione del medicinale sperimentale a causa di EA o decesso ^d	6%	7%	11%	11%
Interruzione del medicinale sperimentale per motivi diversi ed ultimo HIV-1 RNA disponibile < 50 copie/mL ^e	3%	2%	8%	10%
Dati assenti nella finestra di osservazione, ma con assunzione del medicinale sperimentale	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Finestra di osservazione della settimana 48 tra i giorni 309 e 378 (inclusi).

^b Finestra di osservazione della settimana 144 tra i giorni 967 e 1.050 (inclusi).

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

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

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

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

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

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

Resistenza

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

Atazanavir

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

Atazanavir con cobicistat

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

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

atazanavir 300 mg co-somministrato con ritonavir 100 mg sono disponibili dati genotipici per tutti i 19 casi di fallimento virologico (5%, 19/348). Tra i 19 pazienti, uno ha sviluppato la sostituzione M184V associata a resistenza ad emtricitabina senza sostituzioni associate a resistenza a tenofovir o ad inibitori della proteasi.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

Assorbimento

In uno studio in cui i soggetti affetti da HIV (n = 22) erano stati istruiti ad assumere atazanavir 300 mg con cobicistat 150 mg una volta al giorno con il cibo, i valori di C_{max} , AUC_{tau} , e C_{tau} di atazanavir allo stato stazionario (media \pm DS) erano, rispettivamente, di $3,9 \pm 1,9$ $\mu\text{g/mL}$, $46,1 \pm 26,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ e $0,80 \pm 0,72$ $\mu\text{g/mL}$. I valori di C_{max} , AUC_{tau} e C_{tau} (media \pm DS) di cobicistat allo stato stazionario erano, rispettivamente, di $1,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/mL}$, $11,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ e $0,05 \pm 0,07$ $\mu\text{g/mL}$ (n = 22).

Effetti del cibo

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

Distribuzione

Atazanavir

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

Cobicistat

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

Biotrasformazione

Atazanavir

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

Cobicistat

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

Eliminazione

Atazanavir

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

Cobicistat

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

Linearità/Non linearità

Atazanavir

L'atazanavir presenta una farmacocinetica non lineare con incrementi dei valori di AUC e C_{max} superiori agli incrementi proporzionali alla dose dei valori nell'intervallo compreso tra 200 mg e 800 mg una volta al giorno.

Cobicistat

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Atazanavir

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

normale erano diminuiti dal 30% al 50%. Il meccanismo di questa diminuzione non è noto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4.)

Cobicistat

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

Compromissione epatica

Atazanavir

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

Cobicistat

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di atazanavir e cobicistat in associazione nei pazienti pediatrici.

Sesso

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

Etnia

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Atazanavir

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

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

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

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

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

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

Cobicistat

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati

effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti su ratti e conigli. Nei ratti sono state osservate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sternone dei feti ad una dose responsabile di tossicità materna significativa.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

cellulosa microcristallina (E460(i))

croscarmellosa sodica (E468)

sodio amido glicolato

crospovidone (E1202)

acido stearico (E570)

magnesio stearato (E470b)

idrossipropilcellulosa (E463)

biossido di silicio (E551)

Rivestimento

ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa, E464)

titanio diossido (E171)

talco (E553b)

triacetina (E1518)

ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Regno Unito

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

EU/1/15/1025/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.
LOC. FONTANA DEL CERASO, ANAGNI, 03012, Italy

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

▪ Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

▪ Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**TESTO DELL'ASTUCCIO ED ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EVOTAZ 300 mg/150 mg compresse rivestite con film
atazanavir/cobicistat

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film.
90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

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

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Regno Unito

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

EU/1/15/1025/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/15/1025/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evotaz

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
<NN>:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

EVOTAZ 300 mg/150 mg compresse rivestite con film atazanavir/cobicistat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Che cos'è EVOTAZ e a cosa serve

EVOTAZ contiene due principi attivi:

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

EVOTAZ può essere usato negli adulti di età pari o superiore a 18 anni affetti da HIV, il virus che causa la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). Normalmente è utilizzato in associazione con altri medicinali anti-HIV che aiutano a controllare la sua infezione da HIV. Il medico discuterà con lei quale associazione di questi medicinali con EVOTAZ è migliore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere EVOTAZ

Non prenda EVOTAZ:

- se è **allergico** ad atazanavir, cobicistat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha **problemi al fegato da moderati a gravi**

- **se sta prendendo uno di questi medicinali:** veda anche *Altri medicinali ed EVOTAZ*
 - rifampicina (un antibiotico per il trattamento della tubercolosi).
 - carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (antiepilettici utilizzati per prevenire le convulsioni).
 - astemizolo o terfenadina (comunemente usati per il trattamento dei sintomi di allergia, questi medicinali possono essere dispensati senza prescrizione); cisapride (usato per il trattamento del reflusso gastrico, a volte definito bruciore retrosternale); pimozide (usato per il trattamento della schizofrenia); amiodarone, dronedarone, chinidina, lidocaina (iniettabile) o bepridil (utilizzati per correggere il ritmo cardiaco); ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, ergometrina e metilergonovina (usati per il trattamento delle cefalee); ed alfuzosina (usata per trattare l'ipertrofia prostatica).
 - quetiapina (usata per trattare la schizofrenia, il disordine bipolare ed il disordine depressivo maggiore).
 - medicinali contenenti l'Erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, una preparazione a base di piante medicinali).
 - triazolam e midazolam orale (da prendere per bocca) (usato per aiutarla a dormire e/o per ridurre l'ansia).
 - simvastatina e lovastatina (usati per abbassare il livello di colesterolo nel sangue).
 - avanafil (usato per il trattamento della disfunzione erettile).
 - colchicina (usata per il trattamento della gotta), se ha problemi renali e/o al fegato.
 - ticagrelor (usato per ridurre la formazione di coaguli nel sangue).

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

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

Avvertenze e precauzioni

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

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

Si accerti che il medico sappia:

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

In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e con una storia di infezione opportunistica, subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV, possono insorgere segni e sintomi infiammatori di precedenti infezioni. Si ritiene che tali sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunitaria organica, che permette all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state

presenti senza chiari sintomi. Se nota qualsiasi sintomo di infezione, è pregato di informarne il medico immediatamente. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

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

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

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

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

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di EVOTAZ nei bambini ed adolescenti non è stato ancora studiato.

Altri medicinali ed EVOTAZ

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

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

- medicinali contenenti ritonavir o cobicistat (potenziatori)
- altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV (ad es. indinavir, didanosina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, efavirenz, etravirina, nevirapina e maraviroc)
- boceprevir e simeprevir (usati per trattare l'epatite C)
- sildenafil, vardenafil e tadalafil (usati dagli uomini per trattare l'impotenza [disfunzione erettile])
- se sta prendendo contraccettivi orali ("la pillola")
- qualsiasi medicinale usato per trattare i disturbi correlati all'acidità gastrica (ad es. antiacidi, antagonisti del recettore H₂ come famotidina e inibitori della pompa protonica come omeprazolo)
- disopiramide, flecainide, mexiletina, propafenone, digossina, bosentan, amlodipina, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, diltiazem, metoprololo e timololo (medicinali per abbassare la pressione del sangue, diminuire la frequenza cardiaca o per correggere il ritmo cardiaco)
- atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina e rosuvastatina (usati per abbassare il livello del colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (usato per trattare l'asma)
- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicinali per abbassare l'attività del sistema immunitario)
- alcuni antibiotici (rifabutina, claritromicina)

- ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e fluconazolo (antifungini)
- metformina (usata per trattare il diabete di tipo 2)
- warfarin, rivaroxaban e dabigatran (anticoagulanti, usati per ridurre i coaguli nel sangue)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastina e vincristina (usati nel trattamento del cancro)
- trazodone (usato per trattare la depressione)
- perfenazina, risperidone, tioridazina, midazolam (dato per iniezione), buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam e zolpidem (usati per trattare le patologie del sistema nervoso)
- buprenorfina (usata per trattare la dipendenza da oppioidi ed il dolore).

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

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il medico discuterà con lei i benefici ed i rischi potenziali dell'assunzione di EVOTAZ per lei e per il bambino.

Atazanavir, un componente di EVOTAZ, è escreto nel latte materno. Non è noto se cobicistat, l'altro componente di EVOTAZ, sia escreto nel latte materno ma è stato dimostrato negli animali che è escreto nel latte. Parli con il medico per quanto riguarda l'allattamento con latte materno, se assume EVOTAZ. Le pazienti non devono allattare con latte materno mentre assumono EVOTAZ. Si raccomanda alle donne con infezione da HIV di non allattare perché il virus potrebbe essere trasmesso attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come prendere EVOTAZ

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

La dose raccomandata di EVOTAZ è una compressa da assumere per bocca con il cibo, in associazione con altri medicinali anti-HIV. La compressa deve essere deglutita intera; non frantumare o masticare le compresse.

Se prende più EVOTAZ di quanto deve

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

Se dimentica di prendere EVOTAZ

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

Se interrompe il trattamento con EVOTAZ

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

I seguenti effetti indesiderati possono manifestarsi durante il trattamento con EVOTAZ.

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

- ittero oculare (colorazione gialla della parte bianca degli occhi, cioè gli occhi diventano gialli)
- nausea
- ittero (quando la pelle e/o gli occhi diventano gialli)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento dell'appetito, disgeusia (alterazione del gusto), secchezza della bocca
- cefalea, capogiri
- insonnia (difficoltà ad addormentarsi), sogni anormali, sonnolenza
- vomito, diarrea, dolore addominale (senso di fastidio o dolore allo stomaco), dispepsia (indigestione), gonfiore o dilatazione della pancia (addome), flatulenza (gas intestinali)
- iperbilirubinemia (aumento dei livelli di bilirubina nel sangue)
- arrossamento della pelle
- affaticabilità (stanchezza estrema).

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

- torsioni di punta (battito cardiaco irregolare potenzialmente fatale)
- ipersensibilità (reazione allergica)
- anoressia (perdita dell'appetito), perdita di peso, aumento di peso
- depressione, ansia, disturbi del sonno
- disorientamento, amnesia (perdita di memoria)
- neuropatia periferica (intorpidimento, debolezza, formicolio o dolore alle braccia e alle gambe)
- sincope (svenimento), ipertensione (pressione sanguigna alta)
- dispnea (fiato corto)
- pancreatite (infiammazione del pancreas), gastrite (infiammazione dello stomaco), stomatite aftosa (ulcere della bocca e infiammazioni del cavo orale)
- epatite (infiammazione del fegato)
- angioedema (gonfiore grave della pelle e di altri tessuti, più frequentemente di labbra e occhi)

- orticaria (rush pruriginoso), alopecia (perdita o assottigliamento inusuale dei capelli), prurito (pizzicore)
- atrofia muscolare (riduzione della massa muscolare), artralgia (dolore alle articolazioni), mialgia (dolore muscolare)
- nefrolitiasi (formazione di calcoli renali), nefrite interstiziale (infiammazione del rene), ematuria (sangue nelle urine), proteinuria (eccesso di proteine nelle urine), pollachiuria (aumento della frequenza urinaria)
- ginecomastia (ingrossamento del seno negli uomini)
- dolore toracico, malessere (sensazione di malessere generale), febbre
- astenia (stanchezza o debolezza inusuale)
- rash cutanei gravi (reazioni allergiche che comprendono rash, temperatura elevata, aumento dei livelli di enzimi del fegato nei test ematici, aumento di una categoria di globuli bianchi [eosinofilia], e/o linfonodi ingrossati) (vedere sezione 2)
- disturbi della colecisti (calcoli ed infiammazione della colecisti).

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000)

- prolungamento del QTc (battito cardiaco irregolare)
- disturbi dell'andatura (modo di camminare anormale)
- edema (gonfiore), palpitazioni (battito veloce o irregolare del cuore)
- epato-splenomegalia (ingrossamento del fegato e della milza)
- arrossamento della pelle vescicolo-bollosa (accumulo visibile di fluido sottopelle), eczema (arrossamento della pelle), vasodilatazione (dilatazione dei vasi sanguigni)
- sindrome di Stevens-Johnson (reazioni allergiche che comprendono rash cutaneo grave, temperatura elevata e linfonodi ingrossati) (vedere sezione 2)
- miopatia (dolore muscolare, debolezza muscolare da affaticamento non causata da esercizio fisico)
- dolore renale

Persone già affette da emofilia di tipo A o B possono notare aumento del sanguinamento.

In pazienti in trattamento con regimi a base di atazanavir è stato riportato battito cardiaco anomalo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare EVOTAZ

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

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene EVOTAZ

- I principi attivi sono atazanavir e cobicistat. Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di atazanavir (come solfato) e 150 mg di cobicistat.

- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa - cellulosa microcristallina (E460(i)), croscarmellosa sodica (E468), sodio amido glicolato, crospovidone (E1202), acido stearico (E570), magnesio stearato (E470b), idrossipropilcellulosa (E463), biossido di silicio (E551)
Rivestimento - ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa, E464), titanio diossido (E171), talco (E553b), triacetina (E1518), ossido di ferro rosso (E172)

Descrizione dell'aspetto di EVOTAZ e contenuto della confezione

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

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
 Uxbridge Business Park
 Sanderson Road
 Uxbridge UB8 1DH
 Regno Unito

Produttore

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
 Tel: + 370 5 2790 762

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
 Tel: + 372 6827 400

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Bristol-Myers Squibb SARL
Tél: + 33 (0)810 410 500

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 371 67 50 21 85

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazione

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per atazanavir / cobicistat, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Durante il periodo di riferimento di questo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR), sono diventati disponibili dati sulla escrezione di atazanavir nel latte materno. Fino ad oggi era noto soltanto che, nei ratti, atazanavir (ATV) era escreto nel latte.

I dati ora disponibili sono relativi ad uno studio in madri nel periodo postpartum trattate con terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) per l'infezione da HIV. Lo studio era volto alla valutazione della trasmissione madre-figlio di HIV attraverso l'allattamento con latte materno. Atazanavir è stato rilevato nel latte materno di soggetti che avevano ricevuto ATV (n=3) tramite un saggio validato. La variabilità dei valori di ATV nel latte è importante, oscillando da 21 a 872 ng/ml al Giorno 5 postpartum e da 60 a 1502 ng/ml al Giorno 14 postpartum. La mediana del rapporto latte materno/plasma è stata 0.13. Non ci sono informazioni aggiuntive sulle 3 donne (es. composizione del regime antiretrovirale; livelli di HIV RNA, dati di sicurezza). Non sono stati recuperati altri dati di letteratura sulla farmacocinetica di ATV nel latte materno.

Pertanto, in funzione dei dati presentati nel periodo di riferimento valutato in questo PSUR, il PRAC ha valutato che erano necessarie modifiche delle informazioni sul prodotto per riflettere il dato che atazanavir può essere rilevato nel latte materno.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su atazanavir / cobicistat il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente atazanavir / cobicistat sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.