

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EVOTAZ 300 mg/150 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа атазанавир сулфат, което съответства на 300 mg атазанавир (atazanavir), и 150 mg кобицистат (cobicistat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Розова, овална, двойноизпъкнала филмирана таблетка с приблизителни размери 19 mm x 10,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „3641” от едната страна и без означение от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

EVOTAZ, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, е показан за лечение на пациенти, инфектирани с HIV-1 без наличие на известни мутации, свързани с резистентност към атазанавир (вж. точки 4.4 и 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се провежда от лекар с опит в лечението на HIV-инфекция.

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Препоръчаната доза EVOTAZ е една таблетка веднъж дневно, приемана перорално с храна (вж. точка 5.2).

##### *Съвет при пропуснати дози*

Ако доза EVOTAZ е пропусната в рамките на 12 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат предписаната доза с храна, възможно най-скоро. Ако са изминали повече от 12 часа след обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на приложение.

#### Специални популации

### *Бъбречно увреждане*

Въз основа на силно ограниченото бъбречно елиминиране на кобицистат и атазанавир, не се изискват специални предпазни мерки или корекция на дозата EVOTAZ при пациенти с бъбречно увреждане.

EVOTAZ не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс поради инхибиране на тубулната секреция на креатинина, без да засяга действителната бъбречна гломерулна функция. Не трябва да се започва лечение с EVOTAZ при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, ако се налага корекция на дозата на някой от едновременно прилаганите лекарствени продукти (например емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил или адефовир) на базата на креатининовия клирънс (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Липсват фармакокинетични данни относно употребата на EVOTAZ при пациенти с чернодробно увреждане.

Атазанавир и кобицистат се метаболизират чрез чернодробната система. Атазанавир трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко (Child-Pugh Клас А) чернодробно увреждане. Не трябва обаче да се прилага при пациенти с умерено (Child-Pugh Клас В) до тежко (Child-Pugh Клас С) чернодробно увреждане. Не се налага корекция на дозата на кобицистат при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Кобицистат не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

EVOTAZ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане. EVOTAZ не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

### *Педиатрична популация*

EVOTAZ не трябва да се прилага при деца под 3-месечна възраст поради съображения за безопасност, особено като се има предвид потенциалният риск от керниктер, свързан с компонента атазанавир.

Безопасността и ефикасността на EVOTAZ при деца на възраст до 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Начин на приложение

EVOTAZ трябва да се приема перорално с храна (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели без да се дъвчат, чупят или разтрошават.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти, които са силни индуктори на СYP3A4 изоформата на цитохром P450 поради потенциалната загуба на терепевтичен ефект (вж. точка 4.5):

- карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин (антиконвулсанти)
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (билков продукт)
- рифампицин (антимикобактериално средство)

Едновременно приложение със следните лекарствени продукти поради потенциални сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции (вж. точка 4.5):

- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (антиподагрозно средство) (вж. точка 4.5)
- силденафил, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точки 4.4 и 4.5 относно едновременното приложение на лекарства за лечение на еректилна дисфункция), аванафил (PDE5 инхибитори)
- симвастатин и ловастатин (инхибитори на HMG-CoA редуктазата) (вж. точка 4.5)
- продукти съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С) (вж. точка 4.5)
- субстрати на CYP3A4 или UGT1A1 изоформата на UDP-глюкуронилтрансфераза, с тесни терапевтични граници:
  - алфуозин (алфа-1-адренорецепторен антагонист)
  - амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, лидокаин за системно приложение (антиаритмични средства/антистенокардни средства)
  - астемизол, терфенадин (антихистамини)
  - цизаприд (средство, повлияващо стомашно-чревния мотилитет)
  - ерго алкалоиди (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
  - пимозид, кветиапин, луразидон (антипсихотици/невролептици) (вж. точка 4.5)
  - тикагрелор (инхибитор на тромбоцитната агрегация)
  - триазолам, перорално прилаган мидазолам (седативи/хипнотици) (за предупреждения относно парентерално прилаган мидазолам вж. точка 4.5).

Умерено до тежко чернодробно увреждане.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Изборът на EVOTAZ при възрастни пациенти трябва да се основава на изследване на индивидуалната вирусна резистентност и историята на лечението на пациента (вж. точка 5.1).

#### Пациенти със съпътстващи заболявания

##### *Чернодробно увреждане*

Употребата на EVOTAZ е противопоказана при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. EVOTAZ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

##### **Атазанавир**

Атазанавир се метаболизира главно чрез черния дроб, като при пациенти с чернодробно увреждане се наблюдава повишаване на плазмените концентрации (вж. точки 4.2 и 5.2). Безопасността и ефикасността на атазанавир не е установена при пациенти със значителни подлежащи чернодробни нарушения. Пациентите с хроничен хепатит В или С, подложени на комбинирано антиретровирусно лечение, са с повишен риск от развитието на тежки и потенциално летални нежелани лекарствени реакции от страна на черния дроб (вж. точка 4.8). В случай на едновременно антивирусно лечение на хепатит В или С, моля обърнете внимание на одобрените кратки характеристики на прилаганите лекарствени продукти.

При пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция или пациенти с хроничен активен хепатит има повишена честота на отклонения в чернодробната функция по време на комбинираното антиретровирусно лечение и те трябва да бъдат подложени на стандартното в клиничната практика проследяване. При данни за влошаване на чернодробното заболяване при тези пациенти трябва да се обмисли възможността за прекъсване или преустановяване на лечението.

#### Кобицистат

Кобицистат не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас С).

#### *Бъбречно увреждане*

EVOTAZ не се препоръчва при пациенти на хемодиализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### *Ефекти върху изчисления креатининов клирънс*

Има данни, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс поради инхибиране на тубулната секреция на креатинина. Този ефект върху серумния креатинин, който води до понижаване на изчисления креатининов клирънс, трябва да се вземе под внимание, когато EVOTAZ се прилага на пациенти, при които изчисления креатининов клирънс се използва като насока в някои аспекти от клиничното лечение, включително за коригиране на дозите на едновременно прилаганите лекарствени продукти. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта кобицистат.

Приложението на EVOTAZ не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, ако един или повече от едновременно прилаганите продукти изисква адаптиране на дозата на базата на креатининовия клирънс (например емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил или адефовир; вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Тъй като атазанавир и кобицистат се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

Понастоящем данните са недостатъчни, за да се установи дали едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат е свързано с по-висок риск от бъбречни нежелани реакции в сравнение с терапевтични режими, които съдържат тенофовир дизопроксил без кобицистат.

#### *Удължаване на QT интервала*

По време на клиничните проучвания е наблюдавано дозозависимо асимптомно удължаване на PR интервала с атазанавир, компонент на EVOTAZ. Необходимо е повишено внимание при употребата на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на PR. При пациенти с предшестващи заболявания (втора или по-висока степен атриовентрикуларен или комплексен бедрен блок), EVOTAZ трябва да се прилага с повишено внимание и само ако ползата превишава риска (вж. точка 5.1). Необходимо е повишено внимание при предписването на EVOTAZ с лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала и/или при пациенти с предшестващи рискови фактори (брадикардия, вроден удължен QT интервал, електролитни нарушения (вж. точки 4.8 и 5.3)).

#### *Пациенти с хемофилия*

Има данни за усилване на кървенето, включително спонтанни подкожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти допълнително е даван фактор VIII. При повече от половината от съобщените случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължило или е било възобновено, в случай на прекъсване на лечението. Предполага се връзка с лечението, въпреки че механизма на действие не е установен. Ето защо, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупреждавани за възможността от усилване на кървенето.

### Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

В клинични проучвания атазанавир е причинил дислипидемия в по-малка степен, отколкото компараторите.

### Хипербилирубинемия

При пациенти приемащи атазанавир е наблюдавано обратимо повишение на индиректния (неконюгиран) билирубин, свързано с инхибирането на UDP-глюкуронил трансферазата (UGT) (вж. точка 4.8). Приемът на EVOTAZ може да се счита като възможна причина за повишаването на чернодробните трансминази, наблюдавано при повишен билирубин при тази група пациенти. Необходимо е обмислянето на алтернативно на EVOTAZ антиретровирусно лечение при появата на тежка жълтеница или пожълтяване на склерите.

Индинавир също е свързан с индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия в резултат на инхибиране на UGT. Комбинирането на EVOTAZ и индинавир не е проучвано, поради което не се препоръчва едновременното приложение на тези лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

### Холелитиаза

Съобщава се за холелитиаза при пациенти, получаващи атазанавир (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение, а при други са възникнали усложнения. Ако се появят признаци или симптоми на холелитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

### Хронично бъбречно заболяване

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.8).

### Нефролитиаза

Съобщава се за нефролитиаза при пациенти получаващи атазанавир (вж. точка 4.8). При някои пациенти се е наложила хоспитализация за допълнително лечение, а при други са възникнали усложнения. В някои случаи нефролитиазата се асоциира с остра бъбречна недостатъчност. Ако се появят признаци или симптоми на нефролитиаза, може да се обмисли временно прекъсване или прекратяване на лечението.

### Синдром на имунна реактивация

При пациенти с HIV, показали тежък имунодефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция спрямо асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено такива реакции са наблюдавани през първите няколко седмици или месеци след въвеждане на CART. Примери за това са цитомегаловирусния ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции, както и причинена от *Pneumocystis jirovecii* пневмония. Всички симптоми на възпаление трябва

да се подлагат на оценка и при необходимост да се приложи лечение. В условията на имунна реактивация се съобщава също за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves); съобщаваното време до поява на заболяването обаче е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

#### Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеоонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV-заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

#### Обрив и свързани синдроми

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите 3 седмици от започването на терапия с атазанавир, компонент на EVOTAZ.

При пациенти, приемащи атазанавир, са съобщени синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Пациентите трябва да бъдат уведомени за признаците и симптомите и да бъдат проследявани внимателно за кожни реакции. При развитие на тежък обрив, приемът на EVOTAZ или други лекарствени продукти, съдържащи атазанавир трябва да бъде преустановен.

Най-добри резултати от лечението на такива случаи се постигат при ранно диагностициране и незабавно спиране на всички подозирани лекарства. Ако пациентът е развил SJS или DRESS, свързани с приложението на EVOTAZ, приемът му може да не бъде възобновен.

#### Едновременно приложение с антиретровирусни лекарствени продукти

EVOTAZ е показан за употреба с други антиретровирусни средства за лечение на HIV-1 инфекция. EVOTAZ не трябва да се използва в комбинация с продукти, които съдържат същите активни съставки, включващи атазанавир, кобицистат, или с продукти с фиксирани дози, съдържащи кобицистат. EVOTAZ не трябва да се използва в комбинация с друг антиретровирусен продукт, за който е необходим фармакокинетичен енхансер (т.е. друг протеазен инхибитор или елвитегравир), тъй като не са установени препоръки за дозиране при такива комбинации и това може да доведе до понижени плазмени концентрации на атазанавир и/или друго антиретровирусно средство, загуба на терапевтичен ефект и поява на резистентност. Едновременното приложение на EVOTAZ с други протеазни инхибитори не се препоръчва. Тъй като атазанавир е компонент на EVOTAZ, едновременното приложение на EVOTAZ с невирапин или ефавиренц не се препоръчва (вж. точка 4.5).

EVOTAZ не трябва да се прилага в комбинация с ритонавир или лекарствени продукти, съдържащи ритонавир, поради сходните фармакологични ефекти на кобицистат и ритонавир върху CYP3A (вж. точка 4.5).

#### Взаимодействия с други лекарствени продукти

Атазанавир се метаболизира основно чрез CYP3A4. По своя механизъм на действие кобицистат е силен инхибитор на CYP3A и субстрат на CYP3A. Едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4, е противопоказано или неепоръчително (вж. точки 4.3 и 4.5), тъй като освен понижените плазмени концентрации на атазанавир поради индукция на CYP3A4, понижените плазмени концентрации на кобицистат могат до доведат до плазмени нива на кобицистат, които са недостатъчни за постигане на достатъчно усилване на фармакологичния ефект на атазанавир.

При едновременно приложение с кобицистат се наблюдават повишени плазмени концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират чрез CYP3A (включително атазанавир). По-високите плазмени концентрации на едновременно приложени лекарствени продукти могат да доведат до повишен или удължен терапевтичен ефект или до нежелани реакции. При лекарствени продукти, метаболизирани чрез CYP3A, тези по-високи плазмени концентрации могат потенциално да доведат до тежки, животозастрашаващи или летални събития (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A, може да предизвика понижаване на клирънса на атазанавир и кобицистат, което да доведе до повишени плазмени концентрации на атазанавир и кобицистат (вж. точка 4.5).

За разлика от ритонавир, кобицистат не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. При преминаване от атазанавир, с ритонавир като бустер, към EVOTAZ, е необходимо повишено внимание през първите две седмици на лечение с EVOTAZ, особено, ако дозите на едновременно прилаганите лекарствени продукти са били титрирани или адаптирани по време на употребата на ритонавир като фармакокинетичен енансер (вж. точка 4.5).

Кобицистат е слаб инхибитор на CYP2D6 и се метаболизира в малка степен чрез CYP2D6. Едновременното приложение с EVOTAZ може да повиши плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират чрез CYP2D6 (вж. точки 4.3 и 4.5).

Тъй като атазанавир е компонент на EVOTAZ, комбинирането на EVOTAZ с аторвастатин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### *PDE5 инхибитори, използвани за лечение на еректилна дисфункция*

Особено внимание трябва да бъде обърнато при предписването на PDE5 инхибитори (силденафил, тадалафил, варденафил или аванафил) за лечение на еректилна дисфункция при пациенти приемащи EVOTAZ. При едновременното прилагане на EVOTAZ с тези лекарствени продукти се очаква значително повишаване на тяхната концентрация, което може да доведе до PDE5-свързани нежелани събития като хипотония, промени в зрението и приапизъм (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на вориконазол и EVOTAZ не се препоръчва, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдава употребата на вориконазол (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на EVOTAZ и флутиказон или други глюкокортикоиди, метаболизирани чрез CYP3A4, не се препоръчва, освен в случаите в които потенциалната полза от лечението превишава риска от системните ефекти на кортикостероидите, включително синдрома на Cushing и потискане функцията на надбъбречната жлеза (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на EVOTAZ с варфарин може да предизвика сериозно и/или животозастрашаващо кървене поради повишените плазмени концентрации на варфарин, затова се препоръчва проследяване на международното нормализирано съотношение (INR) (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на EVOTAZ с инхибитори на протонната помпа (PPIs) не се препоръчва поради понижената разтворимост на атазанавир, тъй като стомашното pH се повишава от инхибиторите на протонната помпа (вж. точка 4.5).

#### *Изисквания за контрацепция*

Не могат да бъдат дадени препоръки относно употребата на EVOTAZ с перорални контрацептиви (вж. точка 4.5). Необходимо е да се обмислят алтернативни форми на контрацепция (нехормонални) (вж. точка 4.6).



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при употреба на EVOTAZ. Тъй като EVOTAZ съдържа атазанавир и кобицистат, всички взаимодействия, които са установени с тези активни съставки поотделно, могат да възникнат и при EVOTAZ.

Сложните или неизвестни механизми на лекарствено взаимодействие изключват екстраполация на лекарствените взаимодействия при ритонавир за известни лекарствени взаимодействия при кобицистат. Затова, препоръките за едновременна употреба на атазанавир и други лекарствени продукти могат да се различават в зависимост от това дали атазанавир е усилен с ритонавир или кобицистат. По-специално, атазанавир усилен с кобицистат, е по-чувствителен на CYP3A индукция (вж. точка 4.3 и таблицата за взаимодействия). Повишено внимание е необходимо също и по време на лечение за първи път, ако фармакокинетичният енхансер бъде сменен от ритонавир на кобицистат (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на атазанавир/кобицистат  
Атазанавир се метаболизира в черния дроб чрез CYP3A4.  
Кобицистат е субстрат на CYP3A и се метаболизира в слаба степен чрез CYP2D6.

##### *Едновременна употреба, която е противопоказана*

Едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A (като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) може да доведе до понижени плазмени концентрации на атазанавир и/или кобицистат, което да доведе до загуба на терапевтичен ефект и възможно развитие на резистентност към атазанавир (вж. точка 4.3 и Таблица 1).

##### *Едновременна употреба, която не се препоръчва*

Едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, съдържащи ритонавир или кобицистат, които са силни инхибитори на CYP3A, може да доведе до допълнително усилване и повишени плазмени концентрации на атазанавир.

Едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да доведе до повишени плазмени концентрации на атазанавир и/или кобицистат. Някои примери включват, но не са ограничени до итраконазол, кетоконазол и вориконазол (вж. Таблица 1).

Едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, които са умерени до слаби индуктори на CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на атазанавир и/или кобицистат, което да доведе до загуба на терапевтичен ефект и възможна поява на резистентност към атазанавир. Някои примери включват, но не са ограничени до етравирин, невирапин, ефавиренц, боцепревир, флутиказон и бозентан (вж. Таблица 1).

##### Лекарствени продукти, които могат да бъдат повлияни от атазанавир/кобицистат

Атазанавир е инхибитор на CYP3A4 и UGT1A1. Атазанавир е слаб до умерен инхибитор на CYP2C8. Има данни *in vivo*, че атазанавир не индуцира собствения си метаболизъм, нито повишава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, метаболизирани чрез CYP3A4.

По своя механизъм на действие кобицистат е мощен инхибитор на CYP3A и слаб инхибитор на CYP2D6. Кобицистат инхибира транспортерите р-глюкопротеин (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3.

Не се очаква кобицистат да инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19.

Не се очаква кобицистат да индуцира CYP3A4 или P-gp. За разлика от ритонавир, кобицистат не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1.

#### *Едновременна употреба, която е противопоказана*

Противопоказано е едновременното приложение на EVOTAZ с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A и имат тесен терапевтичен индекс, и при които повишените плазмени концентрации се свързват със сериозни и/или животозастрашаващи събития. Тези лекарствени продукти включват алфузозин, амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, колхицин, дронедазон, ерго алкалоиди (например дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин), ловастатин, перорално приложен мидазолам, пимозид, кветиапин, хинидин, луразидон, симвастатин, силденафил (когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония), аванафил, лидокаин за системно приложение, тикагрелор, терфенадин и триазолам.

Едновременното приложение на EVOTAZ с продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С), е противопоказано поради повишението на плазмените концентрации на гразопревир и елбасвир и потенциално по-високия риск от повишение на ALT, свързано с повишената концентрация на гразопревир (вж. точки 4.3 и Таблица 1).

Очакват се повишени плазмени концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 и/или UGT1A1, когато се прилагат едновременно с EVOTAZ. Едновременното приложение на EVOTAZ при пациенти, които получават лекарствени продукти - субстрати на транспортерите P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3 може да доведе до повишени плазмени концентрации на едновременно приложените лекарствени продукти (вж. точка 4.4). Не се очакват клинично значими взаимодействия между EVOTAZ и субстрати на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 или CYP2C19.

#### Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между EVOTAZ и други лекарствени продукти са описани в Таблица 1 по-долу (увеличението е отбелязано като “↑”, намалението като “↓”, без промяна като “↔”).

Препоръките, показани в Таблица 1, са базирани или на изпитвания за лекарствени взаимодействия на неусилен атазанавир, атазанавир усилен с ритонавир, кобицистат, или на прогнозираните взаимодействия, дължащи се на очакваната значимост на взаимодействието и възможностите за сериозни нежелани реакции или загуба на терапевтичен ефект на EVOTAZ. Ако са налични, 90% доверителни интервали (CI) са посочени в скоби. Изпитванията, представени в Таблица 1, са проведени при здрави доброволци, освен ако не е отбелязано друго.

**Таблица 1: Взаимодействия между EVOTAZ и други лекарствени продукти**

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>АНТИ-НСV СРЕДСТВА</b>		
<b>Гразопревир 200 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	<p>Атазанавир AUC ↑43% (↑30% ↑57%)                      Атазанавир C<sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%)                      Атазанавир C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Гразопревир AUC ↑958% (↑678% ↑1339%)                      Гразопревир C<sub>max</sub> ↑524% (↑342% ↑781%)                      Гразопревир C<sub>min</sub> ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Концентрациите на гразопревир са силно повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.</p>	Едновременното приложение на EVOTAZ и елбасвир/гразопревир е противопоказано, поради очаквано повишение на плазмените концентрации на гразопревир и съответната вероятност за повишен риск от повишаване на ALT (вж. точка 4.3).
<b>Елбасвир 50 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)	<p>Атазанавир AUC ↑7% (↓2% ↑17%)                      Атазанавир C<sub>max</sub> ↑2% (↑4% ↑8%)                      Атазанавир C<sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Елбасвир AUC ↑376% (↑307% ↑456%)                      Елбасвир C<sub>max</sub> ↑315% (↑246% ↑397%)                      Елбасвир C<sub>min</sub> ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Концентрациите на елбасвир са силно повишени при едновременно приложение с атазанавир/ритонавир.</p>	
<b>АНТИРЕТРОВИРУСНИ</b>		
<i>Протеазни инхибитори:</i> Прилагането на EVOTAZ в комбинация с други протеазни инхибитори не се препоръчва, тъй като едновременното приложение може да не осигури достатъчна експозиция на протеазния инхибитор.		
<b>Индинавир</b>	Индинавир е свързан с повишаване на индиректния неконюгиран билирубин, дължащо се на инхибиране на UGT.	Едновременно прилагане на EVOTAZ и индинавир не се препоръчва (вж. точка 4.4).
<i>Нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Ламивудин 150 mg два пъти дневно + зидовудин 300 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на ламивудин и зидовудин, когато се прилагат едновременно с атазанавир.</p>	<p>Въз основа на тези данни и поради това, че кобицистат не се очаква да има значимо влияние върху фармакокинетиката на NRTIs, едновременното прилагане на EVOTAZ с тези лекарствени продукти не се очаква значимо да промени експозицията на едновременно прилаганите лекарствени продукти.</p>
<p><b>Диданозин (буферирани таблетки) 200 mg/ставудин 40 mg, и двата единична доза (атазанавир 400 mg единична доза)</b> Ефавиренц 400 mg единична доза</p>	<p>Atazanavir, simultaneous administration with ddI+d4T (fasted) Атазанавир AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Атазанавир, прилаган 1 час след ddI+d4T (на гладно) Атазанавир AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Концентрацията на атазанавир е силно понижена, когато се прилага едновременно с диданозин (буферирани таблетки) и ставудин.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е намаляване на разтворимостта на атазанавир с повишаването на рН, свързано с наличие на антиацидно средство в буферираните таблетки диданозин.</p> <p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на диданозин и ставудин.</p>	<p>Диданозин трябва да се приема на гладно 2 часа след като EVOTAZ е приет с храна. Едновременното прилагане на EVOTAZ със ставудин не се очаква значимо да промени експозицията на ставудин.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Диданозин (ентеросолвентни капсули) 400 mg единична доза</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Диданозин (с храна) Диданозин AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Диданозин C<sub>max</sub> ↓36% (↓45% ↓26%) Диданозин C<sub>min</sub> ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрациите на атазанавир, когато се прилага с ентеросолвентната форма на диданозин, но прилагането с храна намалява концентрациите на диданозин.</p>	
<p><b>Тенофовир дизопроксил фумарат (тенофовир DF) 300 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p> <p>300 mg тенофовир дизопроксил фумарат са еквивалентни на 245 mg тенофовир дизопроксил.</p>	<p>Атазанавир AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↓21% (↓27% ↓14%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↔40% (↓48% ↑32%)</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C<sub>max</sub>: ↑14% (↑8% ↑20%) C<sub>min</sub>: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир DF с кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на тенофовир.</p> <p>Тенофовир: AUC: ↑23% C<sub>min</sub>: ↑55%</p> <p>Механизмът на взаимодействие между атазанавир и тенофовир DF е неизвестен.</p>	<p>Тенофовир DF може да понижи AUC и C<sub>min</sub> на атазанавир. При едновременно приложение с тенофовир DF, се препоръчва EVOTAZ и тенофовир DF 300 mg да се дават заедно с храна. Атазанавир повишава концентрациите на тенофовир. По-високите концентрации могат да потенцират свързаните с тенофовир нежелани реакции, включително бъбречни нарушения. Пациентите на тенофовир дизопроксил трябва да бъдат наблюдавани за свързани с тенофовир нежелани реакции.</p>
<p><b>Тенофовир алафенамид 10 mg веднъж дневно/емтрицитабин 200 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно)</p>	<p>Тенофовир алафенамид AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C<sub>max</sub> ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Тенофовир: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C<sub>max</sub> ↑216% (↑200% ↑233%) C<sub>min</sub> ↑273% (↑254% ↑293%)</p>	<p>При едновременно приложение на тенофовир алафенамид/емтрицитабин и EVOTAZ, препоръчителната доза тенофовир алафенамид/амтрицитабин е 10/200 mg веднъж дневно.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Тенофовир алафенамид 10 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с кобицистат 150 mg веднъж дневно)</p>	<p>Кобицистат: AUC ↑5% (↑0% ↑9%) C<sub>max</sub> ↑4% (↓8% ↑0%) C<sub>min</sub> ↑35% (↑21% ↑51%)</p> <p>Едновременното приложение на тенофовир алафенамид с кобицистат се очаква да повиши плазмените концентрации на тенофовир алафенамид и тенофовир.</p> <p>Атазанавир: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C<sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑2%) C<sub>min</sub> ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>Не се препоръчва едновременната употреба на EVOTAZ и тенофовир алафенамид 25 mg за лечение на HBV инфекция.</p>
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
<p><b>Ефавиренц 600 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Атазанавир Атазанавир AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↓59% (↓77% ↓49%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↓93% (↓95% ↓90%)</p>	<p>Едновременното приложение на EVOTAZ с ефавиренц не се препоръчва. Ефавиренц понижава концентрациите на атазанавир и се очаква да понижи плазмените концентрации на кобицистат. Това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на EVOTAZ и развитие на резистентност към атазанавир (вж. точка 4.4).</p>
<p><b>Ефавиренц 600 mg единична доза</b> (кобицистат 150 mg веднъж дневно)</p>	<p>Ефавиренц: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓6%) C<sub>min</sub>: Не е определен</p> <p>Механизмът на взаимодействие между ефавиренц и атазанавир или ефавиренц и кобицистат е CYP3A4 индукция от ефавиренц.</p>	
<p><b>Етравирин</b></p>	<p>Едновременното приложение на етравирин и EVOTAZ се очаква да понижи плазмените концентрации на атазанавир и кобицистат.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 индукция от етравирин.</p>	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на EVOTAZ с етравирин, тъй като това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност към атазанавир.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Невирапин 200 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p> <p>Проучване, проведено при инфектирани с HIV пациенти</p>	<p>Невирапин AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Невирапин C<sub>max</sub> ↑17% (↑9% ↑25%) Невирапин C<sub>min</sub> ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>Атазанавир AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↓28% (↓40% ↓14%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>Едновременното приложение на невирапин и кобицистат се очаква да понижи плазмените концентрации на кобицистат, а плазмените концентрации на невирапин може да се повишат.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 индукция от невирапин и CYP3A4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Едновременното приложение на EVOTAZ и невирапин не се препоръчва и може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на EVOTAZ и развитие на резистентност към атазанавир. Едновременното приложение на невирапин и EVOTAZ се очаква да повиши плазмените концентрации на невирапин, което може да повиши риска от свързана с невирапин токсичност (вж. точка 4.4).</p>
<p><b>Рилпивирин</b></p>	<p>EVOTAZ се очаква да повиши плазмените концентрации на рилпивирин.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A инхибиране.</p>	<p>EVOTAZ може да се прилага едновременно с рилпивирин без адаптиране на дозите, тъй като очакваното повишение на концентрациите на рилпивирин не се счита за клинично значимо.</p>
<i>Интегразни инхибитори</i>		
<p><b>Долутегравир</b></p>	<p>Едновременното приложение с EVOTAZ се очаква да повиши плазмените концентрации на долутегравир. Долутегравир не се очаква да повлияе на фармакокинетиката на EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на UGT1A1 от атазанавир.</p>	<p>EVOTAZ и долутегравир могат да се използват без корекция на дозата.</p>
<p><b>Ралтегравир 400 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 400 mg )</p>	<p>Ралтегравир AUC ↑72% Ралтегравир C<sub>max</sub> ↑53% Ралтегравир C<sub>12hr</sub> ↑ 95%</p> <p>Механизмът е UGT1A1 инхибиране от атазанавир.</p>	<p>Не е необходима корекция на дозата на ралтегравир, ако се прилага едновременно с EVOTAZ.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<i>CCR5 Антагонисти</i>		
<b>Маравирук</b>	<p>Маравирук е субстрат на CYP3A и плазмената му концентрация се повишава, когато се прилага едновременно с мощни инхибитори на CYP3A.</p> <p>Маравирук не се очаква да въздейства върху концентрациите на атазанавир и кобицистат.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>При едновременно приложение на маравирук и EVOTAZ, пациентите трябва да получават маравирук 150 mg два пъти дневно. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта маравирук.</p>
<i>HCV протеазни инхибитори</i>		
<p><b>Боцепревир 800 mg три пъти дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>боцепревир AUC ↔5% боцепревир C<sub>max</sub> ↔7% боцепревир C<sub>min</sub> ↔18%</p> <p>атазанавир AUC ↓35% атазанавир C<sub>max</sub> ↓25% атазанавир C<sub>min</sub> ↓49%</p> <p>Едновременното приложение на боцепревир и атазанавир/ритонавир е довело до намалена експозиция на атазанавир и ритонавир.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е неизвестен.</p>	<p>Едновременното приложение на боцепревир и EVOTAZ не се препоръчва.</p>
<b>Симепревир</b>	<p>EVOTAZ се очаква да повиши плазмените концентрации на симепревир. Симепревир може да повиши плазмените концентрации на атазанавир и/или кобицистат.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A.</p>	<p>Не се препоръчва едновременно приложение на EVOTAZ и симепревир.</p>



Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>Телапревир 750 mg три пъти дневно (атазанавир/ритонавир 300/100 mg веднъж дневно)</b>	<p>Телапревир AUC ↓20% (↓24% ↓15%)  Телапревир C<sub>max</sub> ↓21% (↓26% ↓16%)  Телапревир C<sub>min</sub> ↓15% (↓25% ↓2%)</p> <p>Атазанавир AUC ↑17% (↓3% ↑43%)  Атазанавир C<sub>max</sub> ↓15% (↓27% ↓2%)  Атазанавир C<sub>min</sub> ↑85% (↑40% ↑144%)</p>	<p>Не се изисква корекция на дозата на теллапревир, ако се прилага едновременно с EVOTAZ.</p> <p>Препоръчва се клинично и лабораторно проследяване за хипербилирубинемия.</p>
<b>Телапревир 750 mg три пъти дневно (кобицистат 150 mg веднъж дневно в комбинация с елвитегравир)</b>	<p>Телапревир AUC ↔  Телапревир C<sub>max</sub> ↔  Телапревир C<sub>min</sub> ↔</p> <p>Кобицистат AUC ↔  Кобицистат C<sub>max</sub> ↔  Кобицистат C<sub>min</sub> ↑232%</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>АНТИБИОТИЦИ</b>		
<p><b>Кларитромицин 500 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Кларитромицин AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Кларитромицин C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Кларитромицин C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-ОН кларитромицин 14-ОН кларитромицин AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-ОН кларитромицин C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-ОН кларитромицин C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Атазанавир AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Атазанавир C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Атазанавир C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Кларитромицин може да повиши концентрациите на атазанавир и кобицистат. Експозицията на кларитромицин се очаква да се повиши, ако се прилага едновременно с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е СУР3А4 инхибиране от атазанавир и/или кобицистат и кларитромицин.</p>	<p>Необходимо е да се обмислят алтернативни антибиотици.</p>
<b>АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА</b>		
<p><b>Метформин</b></p>	<p>Кобицистат обратимо инхибира МАТЕ1, и концентрациите на метформин може да се повишат при едновременно приложение с EVOTAZ.</p>	<p>При пациенти, които приемат EVOTAZ, се препоръчва внимателно проследяване на пациента и корекция на дозата на метформин.</p>
<b>ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА</b>		
<p><b>Кетоконазол 200 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрацията на атазанавир.</p>	<p>Необходимо е повишено внимание. Липсват конкретни препоръки за дозиране при едновременно приложение на</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>Итраконазол</b>	<p>Итраконазол, както кетоконазол, е мощен инхибитор, както и субстрат на CYP3A4.</p> <p>Концентрациите на кетоконазол, итраконазол и/или кобицистат може да се повишат при едновременно приложение на кетоконазол или итраконазол с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир, кобицистат и кетоконазол или итраконазол.</p>	<p>EVOTAZ с кетоконазол или итраконазол.</p> <p>Ако се налага едновременно приложение, дневната доза на кетоконазол или итраконазол не трябва да превишава 200 mg.</p>
<b>Вориконазол</b>	Неизвестни ефекти	<p>Вориконазол не трябва да се прилага едновременно с EVOTAZ, освен ако оценката на съотношението полза/риск оправдава прилагането на вориконазол (вж. точка 4.4). При едновременно приложение с EVOTAZ може да бъде необходимо клинично проследяване.</p>
<b>Флуконазол 200 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)	<p>Концентрациите на атазанавир и флуконазол не се променят значимо, когато атазанавир/ритонавир се прилага едновременно с флуконазол.</p> <p>Концентрацията на флуконазол може да се повиши, ако се прилага едновременно с кобицистат.</p>	<p>При едновременно приложение с EVOTAZ се препоръчва клинично проследяване.</p>
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>		

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>Колхицин</b>	<p>Плазмените концентрации на колхицин може да се повишат, когато се прилага едновременно с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>EVOTAZ не трябва да се прилага едновременно с колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.</p> <p><b>Препоръчителна дозировка на колхицин, когато се прилага едновременно с EVOTAZ при пациенти без бъбречно или чернодробно увреждане:</b> препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо лечение с EVOTAZ.</p>
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА</b>		

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Рифабутин 150 mg два пъти седмично</b> (атазанавир 300 mg и ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Рифабутин AUC ↑48% (↑19% ↑84%)*  Рифабутин C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%)*  Рифабутин C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)*  25-О-дезацетил-рифабутин C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%)*  25-О-дезацетил-рифабутин C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%)*</p> <p>* Сравняван с рифабутин 150 mg веднъж дневно самостоятелно. Общо рифабутин и 25-О-дезацетил-рифабутин AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>Едновременно приложение на EVOTAZ и рифабутин не се препоръчва. Ако се налага комбиниране, препоръчителната доза рифабутин е 150 mg 3 пъти седмично в определени дни (например понеделник-сряда-петък). Необходимо е засилено мониториране за свързани с рифабутин нежелани лекарствени реакции, включващи неутропения и увеит, поради очакваното увеличаване на експозицията на рифабутин. Препоръчва се последваща редукция на дозата на рифабутин до 150 mg два пъти седмично в определени дни за пациенти, при които доза от 150 mg 3 пъти седмично не се понася добре. Трябва да се има предвид, че дозировката от 150 mg два пъти седмично може да не доведе до оптимална експозиция на рифабутин, което води до риск от резистентност към рифампицин и неуспех в лечението.</p> <p>Необходимо е да се вземат под внимание официалните насоки относно правилното лечение на туберкулоза при инфектирани с HIV пациенти.</p>
<p><b>Рифабутин 150 mg на всеки два дни/елвитегравир 150 mg веднъж дневно/кобицистат 150 mg веднъж дневно</b></p>	<p>Кобицистат:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓66%</p> <p>Рифабутин:  AUC: ↔8%  C<sub>max</sub>: ↔9%  C<sub>min</sub>: ↔6%</p> <p>25-О-дезацетил-рифабутин:  AUC: ↑525%  C<sub>max</sub>: ↑384%  C<sub>min</sub>: ↑394%</p> <p>Механизмът на взаимодействие е СУР3А4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Рифампицин значително понижава плазмените концентрации на атазанавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на EVOTAZ и развитие на резистентност към атазанавир. Комбинирането на рифампицин с EVOTAZ е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p><b>Рифампицин 600 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)</p>	<p>Рифампицин е силен СУР3А4 индуктор и е доказано, че предизвиква 72% понижаване на AUC на атазанавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е индукция на СУР3А4 от рифампицин.</p>	<p>Рифампицин значително понижава плазмените концентрации на атазанавир, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект на EVOTAZ и развитие на резистентност към атазанавир. Комбинирането на рифампицин с EVOTAZ е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>средства, НАМАЛЯВАЩИ СТОМАШНАТА КИСЕЛИННОСТ</b>		
<i>H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти</i>		
<b>Без тенофовир</b>		
<b>Фамотидин 20 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно) при инфектирани с HIV пациенти	Атазанавир AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	<b>При пациенти, които не приемат тенофовир, EVOTAZ</b> веднъж дневно трябва да се прилага едновременно със и/или най-малко 10 часа след H <sub>2</sub> -рецепторния антагонист. Дозата на H <sub>2</sub> -рецепторния антагонист не трябва да надвишава доза, сравнима с 20 mg фамотидин два пъти дневно.
<b>С тенофовир DF 300 mg веднъж дневно</b>		
<b>Фамотидин 20 mg два пъти дневно</b> (атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg/тенофовир DF 300 mg веднъж дневно, едновременно приложение)	Атазанавир AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↓9% (↓16% ↓1%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↓19% (↓31% ↓6%)  Механизмът на взаимодействие е намалената разтворимост на атазанавир, тъй като рН в стомаха се повишава от H <sub>2</sub> блокери.	<b>При пациенти, които приемат тенофовир DF</b> , не се препоръчва едновременното приложение на EVOTAZ с H <sub>2</sub> -рецепторен антагонист.
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
<b>Омепразол 40 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно, 2 часа след омепразол)	Атазанавир AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↓96% (↓96% ↓95%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↓95% (↓97% ↓93%)	Едновременно прилагане на EVOTAZ с инхибитори на протонната помпа не се препоръчва.
<b>Омепразол 40 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, 2 часа след омепразол)	Атазанавир AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Атазанавир C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓68%) Атазанавир C <sub>min</sub> ↓78% (↓81% ↓74%)	

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Омепразол 20 mg веднъж дневно сутрин</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно следобед, 12 часа след омепразол)</p>	<p>Атазанавир AUC ↓42% (↓66% ↓25%)  Атазанавир C<sub>max</sub> ↓39% (↓64% ↓19%)  Атазанавир C<sub>min</sub> ↓46% (↓59% ↓29%)</p> <p>Механизмът на взаимодействие е намалена разтворимост на атазанавир, тъй като рН в стомаха се повишава от инхибиторите на протонната помпа.</p>	
<i>Антиациди</i>		
<p><b>Антациди и лекарствени продукти, съдържащи буфери</b></p>	<p>Понижени плазмени концентрации на атазанавир могат да са следствие на повишаване на рН в стомаха, ако антиациди, включително буферирани лекарствени продукти, се прилагат с EVOTAZ.</p>	<p>EVOTAZ трябва да се прилага 2 часа преди или 1 час след антиациди или буферирани лекарствени продукти.</p>
<b>АНТАГОНИСТИ НА АЛФА-1 АДРЕНОРЕЦЕПТОРИТЕ</b>		
<p><b>Алфузозин</b></p>	<p>Възможност за увеличаване на концентрацията на алфузозин, което може да доведе до хипотония.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е СУР3А4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Едновременното прилагане на EVOTAZ с алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3)</p>
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>		
<p><b>Варфарин</b></p>	<p>Едновременното прилагане с EVOTAZ има възможност да предизвика повишение на плазмените концентрации на варфарин.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е СУР3А4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Едновременното приложение с EVOTAZ има възможност да предизвика сериозно и/или животозастрашаващо кървене поради повишената експозиция на варфарин, но това не е проучено. Препоръчва се INR (международно нормализирано съотношение) да бъде внимателно наблюдавано.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>Ривароксабан</b>	<p>Едновременното прилагане на EVOTAZ и ривароксабан може да доведе до повишена експозиция на ривароксабан, което да предизвика засилено кървене.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и P-гр от кобицистат.</p>	<p>Да се избягва едновременно прилагане на EVOTAZ и ривароксабан.</p>
<b>Дабигатран</b>	<p>Концентрацията на дабигатран може да се повлияе при едновременно прилагане с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на P-гр от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване, когато дабигатран се прилага едновременно с P-гр инхибитори.</p> <p>Коагулационен тест помага за идентифициране на пациенти с повишен риск от кървене поради повишена експозиция на дабигатран.</p>
<b>Тикагрелор</b>	<p>Co- administration of</p> <p>Едновременното прилагане на EVOTAZ и тикагрелор може да повиши концентрацията на антикоагуланта.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A и/или P-гликопротеин от атазанавир и кобицистат</p>	<p>Едновременно прилагане на EVOTAZ и тикагрелор е противопоказано.</p> <p>Препоръчва се употреба на други тромбоцитни антиагреганти, които не се повлияват от CYP инхибиране или индукция (напр. прасугрел) (вж. точка 4.3).</p>
<b>АНТИЕПИЛЕПТИЦИ</b>		
<b>Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин</b>	<p>Очаква се тези антиепилептици да понижат плазмените концентрации на атазанавир и/или кобицистат.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е индукция на CYP3A от антиепилептика.</p>	<p>Едновременното приложение на EVOTAZ и тези антиепилептици е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<b>АНТИХИСТАМИНИ</b>		
<b>Астемизол Терфенадин</b>	<p>EVOTAZ не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.</p>	<p>Едновременното приложение на EVOTAZ с астемизол и терфенадин е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<b>АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА И ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>		
<i>Антинеопластични средства</i>		



Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>Иринотекан</b>	Атазанавир инхибира UGT и може да се намеси в метаболизма на иринотекан, което да доведе до увеличаване на токсичността на иринотекан.	Ако EVOTAZ се прилага едновременно с иринотекан, пациентите трябва внимателно да се наблюдават за нежелани реакции, свързани с иринотекан.
<b>Дазатиниб</b> <b>Нилотиниб</b> <b>Винбластин</b> <b>Винкрестин</b>	Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат, когато се прилагат едновременно с EVOTAZ.  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от кобицистат.	Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат, когато се прилагат едновременно с EVOTAZ, което ще увеличи възможността за нежелани реакции, обикновено свързани с тези противоракови лекарствени продукти.
<i>Имуносупресори</i>		
<b>Циклоспорин</b> <b>Такролимус</b> <b>Сиролимус</b>	Концентрациите на тези имуносупресори може да се повишат при едновременно прилагане с EVOTAZ.  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и кобицистат.	Препоръчва се по-често наблюдаване на терапевтичната концентрация на тези имуносупресори, когато се прилагат едновременно с EVOTAZ.
<b>АНТИПСИХОТИЦИ</b>		
<b>Пимозид</b> <b>Кветиапин</b> <b>Луразидон</b>	Концентрациите на тези лекарствени продукти може да се повишат при едновременно прилагане с EVOTAZ.  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A от атазанавир и кобицистат.	Комбинацията от пимозид, кветиапин или луразидон с EVOTAZ е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>СЪРДЕЧНОСЪДОВИ СРЕДСТВА</b>		
<i>Антиаритмични средства</i>		
<b>Дизопирамид</b> <b>Флекаинид</b> <b>Мексилетин</b> <b>Пропафенон</b>	Концентрациите на тези антиаритмични средства може да се повишат при едновременно прилагане с EVOTAZ.  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A от атазанавир и кобицистат.	Едновременното приложение с EVOTAZ може да доведе до възникване на сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции. Препоръчва се повишено внимание и наблюдаване на терапевтичната концентрация на тези лекарствени продукти, ако се използват едновременно с EVOTAZ.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>Амиодарон</b> <b>Дронедарон</b> <b>Хинидин</b> <b>Лидокаин за системно приложение</b>	<p>Концентрациите на тези антиаритмични средства може да се повишат при едновременно прилагане с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Амиодарон, дронедарон, хинидин и лидокаин за системно приложение имат тесен терапевтичен прозорец и са противопоказани поради възможното инхибиране на CYP3A от EVOTAZ (вж. точка 4.3).</p>
<b>Дигоксин (0,5 mg единична доза)/кобицистат (150 mg многократни дози)</b>	<p>Плазмената концентрация на дигоксин може да се повиши при едновременно прилагане с EVOTAZ.</p> <p>Дигоксин:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑41%  C<sub>min</sub>: не е установено</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на P-gp от кобицистат.</p>	<p>Пиковата концентрация на дигоксин се повишава, когато се прилага едновременно с кобицистат. При едновременно приложение с EVOTAZ, дозата на дигоксин трябва да се титрира и да се следят концентрациите на дигоксин. Първоначално трябва да се предписва най-ниската доза дигоксин.</p>
<i>Антихипертензивни средства</i>		
<b>Метопролол</b> <b>Тимолол</b>	<p>Концентрациите на бета блокерите могат да се повишат при едновременно приложение с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP2D6 от кобицистат.</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение с EVOTAZ и може да се наложи понижение на дозата на бета блокера.</p>
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
<b>Бепридил</b>	<p>EVOTAZ не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.</p>	<p>Едновременно прилагане с бепридил е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Дилтиазем 180 mg веднъж дневно</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)</p>	<p>Дилтиазем AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Дилтиазем C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Дилтиазем C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Дезацетил- дилтиазем AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Дезацетил- дилтиазем C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Дезацетил- дилтиазем C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Не е наблюдаван значим ефект върху концентрацията на атазанавир. Имало е увеличение на максимума на PR интервала, в сравнение с атазанавир, приложен самостоятелно.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Експозицията на дилтиазем и на метаболита, дезацетил-дилтиазем, се повишава, когато дилтиазем се прилага едновременно с атазанавир, компонент на EVOTAZ. Препоръчва се намаляване на първоначалната доза на дилтиазем с 50%, като е необходимо наблюдение чрез електрокардиограма.</p>
<p><b>Амлодипин</b> <b>Фелодипин</b> <b>Никардипин</b> <b>Нифедипин</b> <b>Верапамил</b></p>	<p>Концентрациите на тези блокери на калциевите канали могат да се повишат при едновременно приложение с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Да се подхожда с повишено внимание. Да се обмисли титриране на дозата на блокерите на калциевите канали. Препоръчва се наблюдение чрез електрокардиограма.</p> <p>Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите събития, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с EVOTAZ.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<i>Ендотелин-рецепторни антагонисти</i>		
<b>Бозентан</b>	<p>Едновременното приложение на бозентан с кобицистат може да доведе до понижена плазмена концентрация на кобицистат.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е индукция на CYP3A4 от бозентан.</p>	<p>Плазмената концентрация на атазанавир може да се понижи вследствие на понижението в плазмената концентрация на кобицистат, което може да доведе до загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност.</p> <p>Едновременно приложение не се препоръчва (вж. точка 4.4).</p>
<b>КОРТИКОСТЕРОИДИ</b>		
<b>Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A</b> (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон).	<p>Не е проучено взаимодействието с нито един от компонентите на EVOTAZ.</p> <p>Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно прилагане с EVOTAZ, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.</p>	<p>Съпътстващата употреба на EVOTAZ и кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, както и флутиказон пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди, може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия.</p> <p>Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които се метаболизират в по-ниска степен чрез CYP3A, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба.</p>
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>		
<i>Други антидепресанти</i>		
<b>Тразодон</b>	<p>Плазмената концентрация на тразодон може да се повиши, когато се прилага едновременно с EVOTAZ.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Ако тразодон се прилага едновременно с EVOTAZ, комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и да се обмисли по-ниска доза тразодон.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЯ</b>		
<i>PDE5 инхибитори</i>		
<b>Силденафил</b> <b>Тадалафил</b> <b>Варденафил</b> <b>Аванафил</b>	<p>Силденафил, тадалафил и варденафил се метаболизира чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с EVOTAZ може да доведе до повишена концентрация на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на свързаните с PDE5 нежелани събития, включително хипотония, промени в зрението и приапизъм.</p> <p>Механизмът на това взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Пациентите трябва да бъдат предупреждавани за тези възможни странични ефекти, когато използват PDE5 инхибитори при еректилна дисфункция с EVOTAZ (вж. точка 4.4).</p> <p>За лечение на еректилна дисфункция се препоръчва, при едновременно приложение с EVOTAZ, силденафил да се използва с повишено внимание при намалени дози от 25 mg на всеки 48 часа; тадалафил трябва да се използва с повишено внимание при намалени дози от 10 mg на всеки 72 часа; варденафил трябва да се използва с повишено внимание при намалени дози от 2,5 mg на всеки 72 часа.</p> <p>Трябва да бъде засилено проследяването за нежелани реакции.</p> <p>Комбинацията от аванафил и EVOTAZ е противопоказана (вж. точка 4.3).</p> <p>Вижте също ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ в тази таблица за допълнителна информация относно едновременното приемане на EVOTAZ със силденафил.</p>
<b>ПРОДУКТИ ОТ РАСТИТЕЛЕН ПРОИЗХОД</b>		
<b>Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)</b>	<p>Едновременното прилагане на жълт кантарион с EVOTAZ може да се очаква да доведе до значимо намаляване на плазмените нива на кобицистат и атазанавир. Този ефект може да се дължи на индукция на CYP3A4. Съществува риск от загуба на терапевтичен ефект и развитие на резистентност към атазанавир (вж. точка 4.3).</p>	<p>Едновременното прилагане на EVOTAZ с продукти, съдържащи жълт кантарион е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>ХОРМОНАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ</b>		
<b>Прогестин/естроген</b>	<p>Концентрациите на етинилестрадиол и норетиндрон се повишават, когато комбиниран перорален контрацептив, съдържащ тези средства, се прилага едновременно с атазанавир. Механизмът на взаимодействие е инхибиране на метаболизма от атазанавир.</p> <p>Ефектите от едновременното прилагане на EVOTAZ върху прогестин и естроген не са известни.</p>	Едновременната употреба на EVOTAZ с хормонални контрацептиви трябва да се избягва. Препоръчва се алтернативен (нехормонален) надежден метод за контрацепция.
<b>ЛИПИДОПОНИЖАВАЩИ СРЕДСТВА</b>		
<i>HMG-CoA редуктазни инхибитори</i>		
<b>Симвастатин Ловастатин</b>	Симвастатин и ловастатин са силно зависими от CYP3A4 при техния метаболизъм и едновременното прилагане с EVOTAZ може да доведе до повишени концентрации.	Едновременното прилагане на симвастатин или ловастатин с EVOTAZ е противопоказано поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.3).
<b>Аторвастатин</b>	Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може също да бъде увеличен при аторвастатин, който също се метаболизира чрез CYP3A4.	Едновременното прилагане на аторвастатин с EVOTAZ не е препоръчително. Ако прилагането на аторвастатин се счита за особено необходимо, трябва да се приложи най-ниската възможна доза аторвастатин с внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
<b>Правастатин Флувастатин Питавастатин</b>	<p>Въпреки че не е проучено, има възможност за повишаване на експозицията на правастатин или флувастатин, когато се прилагат едновременно с протеазни инхибитори. Правастатин не се метаболизира чрез CYP3A4. Флувастатин се метаболизира частично чрез CYP2C9.</p> <p>Плазмените концентрации на питавастатин може да се повишат, ако се прилага едновременно с EVOTAZ.</p>	Изисква се повишено внимание.

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<p><b>Розувастатин</b> (10 mg единична доза)/Елвитегравир (150 mg веднъж дневно)/Кобицистат (150 mg веднъж дневно)</p>	<p>Розувастатин: AUC: ↑38% C<sub>max</sub>: ↑89% C<sub>min</sub>: ↑43%</p> <p>Кобицистат: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Механизмът на взаимодействие е потенциално инхибиране на транспортера OATP1B1 от кобицистат.</p>	<p>Дозата на розувастатин не трябва да превишава 10 mg/ден. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен.</p>
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>		
<p><b>Салметерол</b></p>	<p>Едновременното прилагане с EVOTAZ може да доведе до увеличени концентрации на салметерол и увеличаване на честотата на свързаните със салметерол нежелани събития.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от атазанавир и кобицистат.</p>	<p>Едновременното приложение на салметерол с EVOTAZ не се препоръчва (вж. точка 4.4).</p>
<b>ЕРГО АЛКАЛОИДИ</b>		
<p><b>Дихидроерготамин</b> <b>Ергометрин</b> <b>Ерготамин</b> <b>Метилергоновин</b></p>	<p>EVOTAZ не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.</p>	<p>Едновременното приложение на EVOTAZ и тези ерго алкалоиди е противопоказано (вж точка 4.3).</p>
<b>НЕВРОЛЕПТИЦИ</b>		
<p><b>Перфеназин</b> <b>Рисперидон</b> <b>Тиоридазин</b></p>	<p>Едновременното приложение на невролептици с EVOTAZ може да доведе до повишени плазмени концентрации на невролептиците.</p> <p>Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и/или CYP2D6 от атазанавир и/или кобицистат.</p>	<p>При едновременно приложение с EVOTAZ може да се наложи намаляване на дозата на невролептиците, метаболизиращи чрез CYP3A или CYP2D6.</p>

Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>ОПИОИДИ</b>		
<b>Бупренорфин, веднъж дневно, стабилна поддържаща доза</b> (атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно)	Бупренорфин AUC ↑67% Бупренорфин C <sub>max</sub> ↑37% Бупренорфин C <sub>min</sub> ↑69%  Норбупренорфин AUC ↑105% Норбупренорфин C <sub>max</sub> ↑61% Норбупренорфин C <sub>min</sub> ↑101%  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 и UGT1A1 от атазанавир.  Концентрацията на атазанавир не се повлиява значимо.	Едновременното прилагане налага клинично мониториране за седирание и когнитивни ефекти. Може да се обмисли намаляване на дозата на бупренорфин.
<b>Бупренорфин/налуксон в комбинация с кобицистат</b>	Бупренорфин AUC: ↑35% Бупренорфин C <sub>max</sub> : ↑66% Бупренорфин C <sub>min</sub> : ↑12%  Налуксон AUC: ↓28% Налуксон C <sub>max</sub> : ↓28%  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от кобицистат.	
<b>Метадон, стабилна поддържаща доза</b> (атазанавир 400 mg веднъж дневно)	Не е наблюдаван значим ефект върху концентрацията на метадон при едновременно приложение с атазанавир. При положение, че кобицистат не показва значим ефект върху концентрацията на метадон, не се очаква взаимодействие, ако метадон се прилага едновременно с EVOTAZ.	Не е необходимо коригиране на дозата, ако метадон се прилага едновременно с EVOTAZ.
<b>ПУЛМОНАЛНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ</b>		
<i>PDE5 инхибитори</i>		
<b>Силденафил</b>	Едновременното прилагане с EVOTAZ може да доведе до повишена концентрация на PDE5 инхибитора и увеличение на честотата на свързаните с PDE5 нежелани събития.  Механизмът на взаимодействие е CYP3A4 инхибиране от атазанавир и кобицистат.	Безопасна и ефикасна доза, в комбинация с EVOTAZ, не е установена за силденафил, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил е противопоказан, когато се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония (вж. точка 4.3).



Лекарствени продукти по терапевтични групи	Взаимодействия	Препоръки относно едновременно прилагане
<b>СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ</b>		
<b>Мидазолам</b> <b>Триазолам</b>	Мидазолам и триазолам се метаболизират екстензивно чрез CYP3A4. Едновременното прилагане с EVOTAZ може да предизвика силно увеличение на концентрацията на тези бензодиазепини. Въз основа на данни за други CYP3A4 инхибитори се очаква значимо повишаване на плазмените концентрации на мидазолам, когато мидазолам се прилага перорално. Данни от едновременната употреба на мидазолам парентерално с други протеазни инхибитори показват възможно 3-4 кратно увеличение на плазмените нива на мидазолам.	EVOTAZ не трябва да се прилага едновременно с триазолам или мидазолам за перорално приложение (вж. точка 4.3), а едновременното прилагане на EVOTAZ и парентерален мидазолам изисква повишено внимание. Ако EVOTAZ се прилага едновременно с парентерален мидазолам, това трябва да става в интензивно отделение или при подобни условия, които осигуряват непосредствено клинично проследяване и адекватно медицинско обслужване в случай на потискане на дишането и/или продължително седиране. Трябва да се обмисли адаптиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от единична доза.
<b>Буспирон</b> <b>Клоразепат</b> <b>Диазепам</b> <b>Естазолам</b> <b>Флуразепам</b> <b>Золпидем</b>	Концентрациите на тези седативи/хипнотици може да се повишат, когато се прилагат едновременно с EVOTAZ.  Механизмът на взаимодействие е инхибиране на CYP3A4 от кобицистат.	При тези седативи/хипнотици, може да се наложи понижаване на дозата и се препоръчва да се проследява концентрацията.
<b>СРЕДСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ СТОМАШНО-ЧРЕВНИЯ МОТИЛИТЕТ</b>		
<b>Цизаприд</b>	EVOTAZ не трябва да се използва в комбинация с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4 и имат тесен терапевтичен индекс.	Едновременното приложение на EVOTAZ и цизаприд е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Няма данни за употребата на EVOTAZ при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Може да се обмисли използването на EVOTAZ по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

*Атазанавир*

Умерено количество данни при бременни жени (за изхода от 300 до 1 000 случая на бременост) показват, че атазанавир няма тератогенен ефект. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Не е ясно дали приложението на атазанавир на майката по време на бременността ще доведе до екзацербация на физиологичната хипербилирубинемия, а това от своя страна ще предизвика керниктер у новороденото и кърмачето. В предродилния период е необходимо да бъде обмислено допълнително проследяване.

#### *Кобицистат*

Липсват или има ограничени клинични данни за употребата на кобицистат при бременни жени.

Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти на кобицистат по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

Атазанавир, активна съставка на EVOTAZ, се открива в кърмата. Не е известно дали кобицистат/метаболити се екскретират в кърмата. Проучванията при животни показват, че кобицистат/метаболитите се отделят в млякото. Поради възможното предаване на HIV и възможността за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, жените трябва да бъдат инструктирани да не кърмят, ако получават EVOTAZ.

#### Фертилитет

Ефектът на EVOTAZ върху фертилитета при хора не е проучван. В неклинично проучване относно фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове е установено, че атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването или фертилитета (вж. точка 5.3). Няма данни за ефекта на кобицистат върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не разкриват вредни ефекти на кобицистат върху фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EVOTAZ не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с режими, съдържащи атазанавир или кобицистат има данни за поява на замаяност (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на EVOTAZ се основава на данни от клинични проучвания, проведени с атазанавир, атазанавир, усилен с кобицистат или ритонавир, и на постмаркетингови данни.

Тъй като EVOTAZ съдържа атазанавир и кобицистат, могат да се очакват нежелани реакции, свързани с всеки отделен компонент.

В клинично проучване GS-US-216-0114 – рандомизирано, активно контролирано клинично проучване фаза 3, в което 692 нелекувани преди това пациенти са получавали поне една доза атазанавир, усилен с кобицистат (n = 344), или атазанавир, усилен с ритонавир (n = 348), прилаган с други антиретровирусни лекарствени продукти, най-често съобщаваните нежелани реакции в групата на атазанавир, усилен с кобицистат по време на 144 седмици, се свързват с повишени нива на билирубин (вж. Таблица 2).

От тези 692 пациенти, 613 (300 на атазанавир с кобицистат и 313 на атазанавир с ритонавир) и 496 (250 на атазанавир с кобицистат и 246 на атазанавир с ритонавир) са получавали лечение съответно поне 48 и 144 седмици.

В 2 контролирани клинични проучвания за комбинирана терапия с други антиретровирусни лекарствени продукти, 1 806 възрастни пациенти, получаващи атазанавир 400 mg веднъж дневно (1 151 пациенти, медиана на продължителност 52 седмици и 152 седмици максимална продължителност) или атазанавир 300 mg, усилен с ритонавир 100 mg веднъж дневно (655 пациенти, медиана на продължителност 96 седмици и 108 седмици максимална продължителност), най-често съобщаваните нежелани реакции са гадене, диария и жълтеница. В повечето случаи, за жълтеница се съобщава няколко дни до няколко месеца след започване на лечението (вж. точка 4.4).

По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за хронично бъбречно заболяване при HIV-инфектирани пациенти, лекувани с атазанавир, със или без ритонавир. Голямо проспективно обсервационно проучване показва връзка между повишената честота на хронично бъбречно заболяване и кумулативната експозиция на схеми, съдържащи атазанавир/ритонавир при HIV-инфектирани пациенти, които първоначално са били с нормален eGFR. Тази връзка се наблюдава независимо от експозицията на тенофовир дизопроксил. По време на терапията е необходимо редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са подредени по системно-органни класове и честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) и редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2: Таблично резюме на нежеланите реакции**

Системо-органен клас Честота	Нежелани реакции
<i>Нарушения на имунната система</i>	
нечести	свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	повишен апетит
нечести	намаление на теглото, увеличение на теглото, анорексия
<i>Психични нарушения</i>	
чести	безсъние, ярки сънища
нечести	депресия, нарушения на съня, дезориентация, тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	
чести	главоболие, замаяност, сънливост, дисгеузия
нечести	периферна невропатия, синкоп, амнезия
<i>Нарушения на очите</i>	
много чести	очен иктер
<i>Сърдечни нарушения</i>	
нечести	torsades de pointes <sup>a</sup>
редки	удължаване на QTc интервала <sup>a</sup> , едем, палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	
нечести	хипертония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	
нечести	диспнея
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	гадене

Системо-органен клас Честота	Нежелани реакции
чести	повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, раздуване на корема, флатуленция, сухота в устата
нечести	панкреатит, гастрит, афтозен стоматит
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	
много чести	жълтеница
чести	хипербилирубинемия
нечести	хепатит, холелитиаза <sup>a</sup> , холестаза <sup>a</sup>
редки	хепатоспленомегалия, холецистит <sup>a</sup>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
чести	обрив
нечести	сърбеж, еритема мултиформе <sup>a,b</sup> , токсични кожни ерупции <sup>a,b</sup> , синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) <sup>a,b</sup> , ангиоедем <sup>a</sup> , уртикария, алопеция
редки	синдром на Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , везикулобулозен обрив, екзема, вазодилатация
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
нечести	миалгия, мускулна атрофия, артралгия
редки	миопатия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	
нечести	нефролитиаза <sup>a</sup> , хематурия, протеинурия, полакиурия, интерстициален нефрит, хронично бъбречно заболяване <sup>a</sup>
редки	болка в бъбреците
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	гинекомастия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	умора
нечести	пирексия, астения, гърдна болка, неразположение
редки	нарушена походка

<sup>a</sup> Тези нежелани реакции са идентифицирани по време на постмаркетингово наблюдение; честотата е оценена чрез статистическо изчисление въз основа на общия брой пациенти с експозиция на атазанавир (със и без ритонавир) в рандомизирани контролирани и други налични клинични проучвания (n = 2321).

<sup>b</sup> Вижте точка "Описание на избрани нежелани реакции" за допълнителна информация.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Синдром на имунна реактивация и автоимунни нарушения*

При пациенти с HIV инфекция, показали тежък имунодефицит при започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да се появи възпалителна реакция към асимптомни или остатъчни опортюнистични патогени. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves); съобщаваното време до поява на заболяването обаче е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

##### *Остеонекроза*

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

##### *Метаболитни параметри*

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

### *Обрив и свързани синдроми*

Обривите обикновено са леки до умерени макулопапулозни кожни ерупции, които се появяват в рамките на първите три седмици от започването на терапия с атазанавир.

При пациенти, приемащи атазанавир, са съобщени синдром на Stevens-Johnson (SJS), еритема мултиформе, токсични кожни ерупции и синдром на лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (вж. точка 4.4).

### *Бъбречно увреждане*

Кобицистат, компонент на EVOTAZ, понижава изчисления креатининов клирънс поради инхибиране на тубулната секреция на креатинин. Повишението на серумния креатинин от изходната стойност, дължащо се на инхибиторния ефект на кобицистат, обикновено не надвишава 0,4 mg/dl.

В проучване GS-US-216-0114, понижения в изчисления креатининов клирънс се наблюдават в ранния етап на лечение с кобицистат, след което настъпва стабилизиране. Средната ( $\pm$  SD) промяна в скоростта на гломерулната филтрация (eGFR) по метода на Cockcroft-Gault след 144-седмично лечение е  $-15,1 \pm 165$  ml/min в групата на комбинирано лечение с атазанавир, усилен с кобицистат плюс емтрицитабин и тенофовир DF с фиксирани дози, и  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min в групата на комбинирано лечение с атазанавир, усилен с ритонавир плюс емтрицитабин и тенофовир DF с фиксирани дози.

### *Ефекти върху черния дроб*

В проучване GS-US-216-0114, през 144-седмичния период на лечение, често се наблюдава хипербилирубинемия ( $> 1$  x ГГН): 97,7% в групата на комбинирано лечение с атазанавир, усилен с кобицистат плюс емтрицитабин и тенофовир DF с фиксирани дози, и 97,4% в групата на комбинирано лечение с атазанавир, усилен с ритонавир плюс емтрицитабин и тенофовир DF с фиксирани дози. Все пак, по-висок процент пациенти в групата на атазанавир, усилен с кобицистат, са показали повишения на общия билирубин  $> 2$  x ГГН отколкото в групата на атазанавир, усилен с ритонавир (88,0% спрямо 80,9%). Процентът на прекъснатите приложения на проучвания лекарствен продукт поради свързани с билирубин нежелани реакции е нисък и сходен за двете групи (4,9% в групата на кобицистат и 4,0% в групата на ритонавир). Отбелязано е повишение  $> 3$  x ГГН на аланин аминотрансферазата или аспаргат аминотрансферазата при 12,8% от участниците в групата с кобицистат и 9,0% в групата с ритонавир.

### *Промени в лабораторните показатели*

Най-често съобщаваната промяна в лабораторните показатели, при пациенти на режими, съдържащи атазанавир и един или повече NRTIs, е повишение на общия билирубин, съобщавано предимно като повишен индиректен [нсконюгиран] билирубин (87% степен 1, 2, 3 или 4). Повишение на общия билирубин степен 3 или 4 е наблюдавано при 37% (6% степен 4). Сред пациентите, подложени на антиретровирусно лечение, лекувани с атазанавир 300 mg веднъж дневно със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 95 седмици, 53% имат повишение на общия билирубин степен 3-4. Сред пациентите, неподлагани на антиретровирусно лечение, лекувани с атазанавир 300 mg веднъж дневно и със 100 mg ритонавир веднъж дневно с медиана на продължителност 96 седмици, 48% имат повишение на общия билирубин степен 3-4 (вж. точка 4.4).

Други значими промени в лабораторните показатели (степен 3 или 4), наблюдавани при  $\geq 2\%$  от пациентите на режими, които съдържат атазанавир и един или повече NRTIs, са: повишена креатинкиназа (7%), повишена ALT/SGPT (5%), понижен брой неутрофили (5%), повишена AST/SGOT (3%) и повишена липаза (3%).

2% от пациентите, лекувани с атазанавир, са имали конкурентно повишение степен 3-4 на ALT/AST и степен 3-4 на общия билирубин.

#### Педиатрична популация

В клинични проучвания при педиатрични пациенти от 3-месечна до 18-годишна възраст, средната продължителност на лечението с атазанавир е била 115 седмици. Профилът на безопасност при тези пациенти като цяло е бил сравним с наблюдавания при възрастни пациенти. При педиатричните пациенти е съобщаван асимптомен атриовентрикуларен блок първа степен (23%) и втора степен (1%). Най-честото отклонение в лабораторните показатели при педиатричните пациенти, приемащи атазанавир, е било повишение на общия билирубин ( $\geq 2,6$  пъти ГН, степен 3-4) при 45% от пациентите.

#### Други специални популации

##### *Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С*

От 1 151 пациенти, приемали атазанавир 400 mg веднъж дневно, 177 са били коинфектирани с хроничен хепатит В или С, а от 655 пациенти, приемали атазанавир 300 mg веднъж дневно с ритонавир 100 mg веднъж дневно, 97 пациенти са били коинфектирани с хроничен хепатит В или С. При коинфектираните пациенти, вероятността за повишени трансминази на изходно ниво е била по-голяма, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит. Не е установено различие по отношение на честотата на повишение на билирубина между тези две групи (със или без вирусен хепатит). Честотата на развит в хода на лечението хепатит или повишени трансминази, при пациентите, коинфектирани с вируса на хепатит е била сравнима между групите на атазанавир и компараторите (вж. точка 4.4).

##### *Пациенти с коинфекция с вируса на хроничен хепатит В или хепатит С*

In GS-US-216-0114, 3.6% of subjects were hepatitis B virus surface antigen positive and 5.3% were hepatitis C virus seropositive. Subjects with significant liver function test abnormalities generally had abnormal baseline transaminases (AST or ALT), underlying chronic or acute hepatitis B or C co-infection, concomitant hepatotoxic medications (e.g., isoniazid), or a medical history of alcoholism or alcohol abuse.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарството продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

Опитът при остро предозиране с EVOTAZ при хора е ограничен.

Няма специфичен антидот при предозиране с EVOTAZ. Ако настъпи предозиране с EVOTAZ, пациентът трябва да бъде наблюдаван за признаци на токсичност. Лечението трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и ЕКГ, както и проследяване на клиничния статус на пациента. Тъй като атазанавир и кобицистат се метаболизират екстензивно в черния дроб и се свързват във висока степен с протеините е малко вероятно диализата да е от полза за отстраняване на този лекарствен продукт от организма в значима степен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; антивирусни средства за лечение на ХИВ инфекции, комбинации. АТС код: J05AR15

#### Механизъм на действие

EVOTAZ е комбинация с фиксирани дози от антивирусното лекарство атазанавир, усилено с фармакокинетичния енхансер кобицистат.

#### *Атазанавир*

Атазанавир е азапептиден HIV-1 протеазен инхибитор (PI). Той селективно инхибира вирус-специфичното действие на вирусните Gag-Pol протеини в инфектираните с HIV-1 клетки, като по този начин предотвратява размножаването на вирионите и инфектирането на нови клетки.

#### *Кобицистат*

По своя механизъм на действие кобицистат е селективен инхибитор на цитохром P450 от подсемейството CYP3A. Инхибирането на CYP3A-медирания метаболизъм от кобицистат повишава системната експозиция на субстратите на CYP3A, като атазанавир, когато бионаличността е ограничена и полуживотът е скъсен поради CYP3A-зависим метаболизъм.

#### Антивирусна активност *in vitro*

#### *Атазанавир*

Атазанавир проявява анти-HIV-1 (включително всички тествани щамове) и анти-HIV-2 активност в клетъчни култури.

#### *Кобицистат*

Кобицистат няма антивирусна активност.

#### Фармакодинамични ефекти

#### *Ефект на кобицистат върху фармакокинетиката на атазанавир*

Антиретровирусният ефект на EVOTAZ се дължи на компонента атазанавир. Активността на кобицистат като фармакокинетичен енхансер на атазанавир е показана при фармакокинетични проучвания. В тези фармакокинетични проучвания експозицията на атазанавир 300 mg с кобицистат 150 mg съответства на експозицията, наблюдавана при усилване с ритонавир 100 mg. EVOTAZ е биоеквивалент на атазанавир 300 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно, прилагани едновременно като единични средства (вж. точка 5.2).

#### Клинична ефикасност и безопасност

#### *При лечение на нелекувани преди това пациенти, инфектирани с HIV-1*

Безопасността и ефикасността на атазанавир с кобицистат при пациенти, инфектирани с HIV-1 са оценени в рандомизираното, двойнослепо, активно контролирано проучване фаза 3 GS-US-216-0114 при пациенти, инфектирани с HIV-1 с изчислен креатининов клирънс на изходно ниво над 70 ml/min, които не са лекувани преди това (n = 692).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или атазанавир 300 mg с кобицистат 150 mg веднъж дневно, или атазанавир 300 mg с ритонавир 100 mg веднъж дневно, всеки прилаган с фиксирана фонова терапия, включваща тенофовир DF 300 mg и емтрицитабин 200 mg, прилагани като комбинирана таблетка с фиксирана доза. Рандомизацията е стратифицирана чрез скрининг на ниво HIV-1 РНК ( $\leq 100\,000$  копия/ml или  $> 100\,000$  копия/ml). Степента на вирусологичния отговор е оценена и в двете групи на лечение и вирусологичният успех е дефиниран като постигане на неоткриваем вирусен товар

(< 50 HIV-1 РНК копия/ml). Известно е, че на изходно ниво вирусите са чувствителни към атазанавир, емтрицитабин и тенофовир DF.

Демографските и изходните характеристики са сходни при групите на лечение с атазанавир, в комбинация с кобицистат, и атазанавир, в комбинация с ритонавир. Медианата на възрастта на участниците е 36 години (диапазон: Медианата на изходните стойности на плазмената HIV-1 РНК е 4,81 log<sub>10</sub> копия/ml (диапазон: The median baseline CD4+ cell count was 352 cells/mm<sup>3</sup> (range: 1-1455) and 16.9% had CD4+ cell counts ≤200 cells/mm<sup>3</sup>. Процентът на участниците с изходен вирусен товар >100,000 копия/ml е 39,7%. Резултатите от лечението на седмици 48 и 144 за проучването GS-US-216-0114 са представени в Таблица 3.

**Таблица 3: Вирусологичен резултат от рандомизирано лечение при проучване GS-US-216-0114 на седмици 48<sup>a</sup> и 144<sup>b</sup>**

	Седмица 48		Седмица 144	
	Атазанавир с кобицистат <sup>c</sup> (n = 344)	Атазанавир с ритонавир <sup>c</sup> (n = 348)	Атазанавир с кобицистат <sup>c</sup> (n = 344)	Атазанавир с ритонавир <sup>c</sup> (n = 348)
<b>Вирусологичен успех</b> HIV-1 РНК <50 копия/ml	85%	87%	72%	74%
Разлика в лечението	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
<b>Вирусологичен неуспех<sup>b</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Липса на вирусологични данни във времеви прозорец на седмица 48 или седмица 144</b>	9%	9%	20%	21%
Прекратен прием на изпитваното лекарство поради нежелано събитие или смърт <sup>f</sup>	6%	7%	11%	11%
Прекратен прием на изпитваното лекарство по други причини и последни измерени стойности на HIV-1 РНК <50 копия/ml <sup>d</sup>	3%	2%	8%	10%
Липсващи данни във времеви прозорец, но при продължаващ прием на изпитваното лекарство	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> Времевият прозорец на седмица 48 е между ден 309 и 378 (включително).

<sup>b</sup> Времевият прозорец на седмица 144 е между ден 967 и 1 050 (включително).

<sup>c</sup> Включва участници, които са имали ≥50 копия/ml във времеви прозорец на седмица 48 или 144, участници, които рано са прекратили участието си в проучването поради липса или загуба на ефикасност, участници, които са прекратили участието си поради причини, различни от нежелано събитие, смърт или липса или загуба на ефикасност и са имали вирусен товар ≥50 копия/ml при прекратяване на участието.

<sup>f</sup> Включва участници, които са прекратили участието си поради нежелано събитие или смърт във всеки един момент от ден 1 до края на времеви прозорец, ако това е довело до липса на вирусологични данни относно лечението по време на определения времеви прозорец.

<sup>d</sup> Включва участници, които са прекратили участието си по причини различни от нежелано събитие, смърт или липса или загуба на ефикасност, напр. оттеглено съгласие, загубени за проследяване.

<sup>e</sup> Плюс фонова терапия с комбинация от фиксирани дози емтрицитабин 200 mg и тенофовир DF 300 mg.



Атазанавир с кобицистат и комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир DF показва не по-малка ефикасност от атазанавир с ритонавир и комбинация от фиксирани дози емтрицитабин и тенофовир DF по отношение на постигане на HIV-1 РНК <50 копия/ml.

В проучването GS-US-216-0114, средното повишение на броя на CD4+ клетките на седмици 48 и 144, в сравнение с изходно ниво, са 213 и 310 клетки/mm<sup>3</sup> при участниците на лечение с атазанавир, усилен с кобицистат, и съответно 219 и 332 клетки/mm<sup>3</sup> при пациенти, получаващи атазанавир, усилен с ритонавир.

### Резистентност

Профилът на резистентност на EVOTAZ се определя от атазанавир. Кобицистат не предизвиква мутации на резистентност на HIV поради липса на антивирусна активност.

#### *Атазанавир*

В клинични проучвания при пациенти, при които не е провеждано антиретровирусно лечение, които са лекувани с неусилен атазанавир, I50L замяната, понякога в комбинация с A71V промяна, е знаковата замяна при резистентност към атазанавир. Степента на резистентност към атазанавир варира от 3,5- до 29-кратно увеличение, без данни за фенотипна кръстосана резистентност към други PIs. За допълнителна информация вижте Кратката характеристика на продукта REYATAZ.

#### *Атазанавир с кобицистат*

Има ограничени данни относно развитие на резистентност към атазанавир, усилен с кобицистат.

В анализ на участници с неуспех на терапията, получавали атазанавир 300 mg, прилаган едновременно с кобицистат 150 mg в проучване GS-US-216-0114 през седмица 144, оценяеми генотипни данни от едвоени изолати от изходно ниво и неуспешна терапия са налични за всички 21 случая на вирусологичен неуспех в тази група (6%, 21/344). От 21 участници 3 са развили свързана с резистентност към емтрицитабин замяна M184V. Нито един участник не е развил свързана с резистентност към тенофовир замяна K65R или K70E, или някаква замяна, свързана с първична резистентност към протеазни инхибитори. В групата пациенти, получавали атазанавир 300 mg прилаган едновременно с ритонавир 100 mg, оценяеми генотипни данни са налични за всички 19 случая на вирусологичен неуспех (5%, 19/348). От 19-имата пациенти един е развил свързаната с резистентност към емцитабин субституция M184V, без субституции, свързани с резистентност към тенофовир или протеазен инхибитор.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с EVOTAZ за лечение на HIV-1 инфекция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Една таблетка EVOTAZ е биоеквивалентна на една капсула атазанавир (300 mg) плюс една таблетка кобицистат (150 mg) след приложение на единична перорална доза с лека храна при здрави доброволци (n= 62).

Следните данни отразяват фармакокинетичните свойства на атазанавир в комбинация с кобицистат или на отделните компоненти на EVOTAZ.

### Абсорбция

В проучване, в което HIV-инфектирани пациенти (n= 22) са инструктирани да приемат атазанавир 300 mg с кобицистат 150 mg веднъж дневно с храна, стойностите в стационарно

състояние за атазанавир  $C_{\max}$ ,  $AUC_{\tau}$  и  $C_{\tau}$  (средно  $\pm$  SD) са  $3,9 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$ ,  $46,1 \pm 26,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  и  $0,80 \pm 0,72 \mu\text{g/ml}$ , съответно. Стойностите в стационарно състояние за кобицистат  $C_{\max}$ ,  $AUC_{\tau}$  и  $C_{\tau}$  (средно  $\pm$  SD) са  $1,5 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ,  $11,1 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  и  $0,05 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$ , съответно ( $n=22$ ).

#### *Ефект на храната*

Приложението на единична доза EVOTAZ с лека храна (336 kcal, 5,1 g мазнини, 9,3 g протеини) води до 42% повишение на  $C_{\max}$  на атазанавир, с 28% повишение на AUC на атазанавир, с 31% повишение на  $C_{\max}$  на кобицистат, и с 24% повишение на AUC на кобицистат, в сравнение с прием на гладно. Приложението на единична доза EVOTAZ с богата на мазнини храна (1 038 kcal, 59 g мазнини, 37 g протеини) води до 14% понижение на  $C_{\max}$  на атазанавир без промяна в AUC на атазанавир или експозицията на кобицистат ( $C_{\max}$ , AUC) в сравнение с прием на гладно. 24-часовата концентрация на атазанавир след прием на богата на мазнини храна се повишава приблизително с 23% поради забавена абсорбция; медианата на  $T_{\max}$  се повишава от 2,0 на 3,5 часа. Стойностите на  $C_{\max}$  и AUC намаляват с 36% и 25% след прием на богата на мазнини храна в сравнение съответно с прием на лека храна; въпреки това, 24-часовата концентрация на атазанавир е сходна, когато EVOTAZ се приема както с лека, така и с богата на мазнини храна. За повишаване на бионаличността EVOTAZ трябва да се приема с храна.

#### Разпределение

##### *Атазанавир*

Атазанавир се свързва 86% със серумните протеини в при концентрации, вариращи от 100 до 10 000 ng/ml. Атазанавир се свързва както с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG), така и с албумина в сходна степен (съответно 89% и 86%, при 1 000 ng/ml). В проучване с многократно приложение на 400 mg атазанавир веднъж дневно с лека храна за период от 12 седмици при HIV-инфектирани пациенти, атазанавир е установен в цереброспиналната и семенна течност.

##### *Кобицистат*

Кобицистат се свързва с човешките плазмени протеини в 97-98%, а средното съотношение кръв/плазма на концентрацията на лекарството е приблизително 2.

#### Биотрансформация

##### *Атазанавир*

*In vitro* проучвания при хора с помощта на човешки чернодробни микрозомни показват, че атазанавир се метаболизира предимно чрез CYP3A4 до окислени метаболити. След това метаболитите се екскретират с жлъчката под формата както на несвързани, така и на глюкуронирани метаболити. Допълнителните второстепенни метаболитни пътища включват N-деалкилиране и хидролиза. Характеризирани са два второстепенни метаболита на атазанавир в плазмата. Нито единия, нито другият метаболит са показали *in vitro* антивирусна активност.

##### *Кобицистат*

Кобицистат се метаболизира чрез окисление, медирано основно чрез CYP3A и в по-малка степен чрез CYP2D6, и не претърпява глюкурониране. След перорално приложение на [ $^{14}\text{C}$ ]кобицистат, 99% от циркулиращото радиоактивно вещество в плазмата е непроменен кобицистат. В урината и фекалиите се установяват ниски нива на метаболити, които нямат отношение към инхибиращата активност на кобицистат по отношение на CYP3A.

#### Елиминиране

##### *Атазанавир*

След единична доза от 400 mg [ $^{14}\text{C}$ ] атазанавир, 79% и 13% радиоактивно вещество е установено съответно във фецеса и урината. Непромененото лекарство във фецеса и урината е съответно около 20% и 7% от приетата доза. След 2-седмично приложение на 800 mg веднъж

дневно, 7% от лекарството се екскретира чрез урината в непроменен вид. При инфектирани с HIV възрастни пациенти (n= 33, комбинирани проучвания) средният полуживот на атазанавир в интервала между дозите е 12 часа в стационарно състояние след прием на 300 mg дневно заедно с ритонавир 100 mg, веднъж дневно, с лека храна.

#### *Кобицистат*

След перорално приложение на [<sup>14</sup>C] кобицистат, 86% и 8,2% от дозата се откриват съответно във фецеса и урината. Медианата на терминалния плазмен полуживот на кобицистат след приложение на кобицистат е приблизително 3-4 часа.

#### Линейност/нелинейност

##### *Атазанавир*

Атазанавир демонстрира нелинейна фармакокинетика с повишения в стойностите на AUC и C<sub>max</sub>, по-големи от пропорционални на дозата, в диапазона от 200 mg до 800 mg веднъж дневно.

##### *Кобицистат*

Експозициите на кобицистат са нелинейни и по-големи от пропорционални на дозата в диапазона от 50 mg до 400 mg, което съответства на механизма на действие на инхибитор на СУРЗА.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

##### Атазанавир

При здрави индивиди, бъбречното елиминиране на непроменен атазанавир е около 7% от приложената доза. Липсват фармакокинетични данни за атазанавир в комбинация с кобицистат при пациенти с бъбречна недостатъчност. Атазанавир е проучван при възрастни пациенти с тежко бъбречно увреждане (n= 20), включително при такива на хемодиализа, при многократно прилагане на 400 mg веднъж дневно. Въпреки че това проучване представя някои ограничения (т.е. не са проучвани концентрациите на несвързания лекарствен продукт), резултатите предполагат, че фармакокинетичните параметри на атазанавир са понижени с 30% до 50% при пациенти на хемодиализа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Механизмът на това понижаване не е известен. (вижте точки 4.2 и 4.4.).

##### Кобицистат

Проучване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс под 30 ml/min). Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между участниците с тежко бъбречно увреждане и здравите участници, което съответства на ниския бъбречен клирънс на кобицистат.

##### *Чернодробно увреждане*

##### Атазанавир

Атазанавир се метаболизира и елиминира главно през черния дроб. Не е проучено влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на атазанавир, прилаган с кобицистат. При пациенти с нарушение на чернодробната функция се очаква повишаване на концентрациите на атазанавир прилаган с кобицистат (вж. точки 4.2 и 4.4).

##### Кобицистат

Кобицистат се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас В). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между участниците с умерено увреждане и

зdravi участници. Ефектът на тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh Клас C) върху фармакокинетиката на кобицистат не е проучен.

#### *Старческа възраст*

Фармакокинетиката на атазанавир и кобицистат, поотделно или в комбинация, не е оценена при пациенти в старческа възраст (65 години и по-възрастни).

#### *Педиатрична популация*

Няма данни за фармакокинетиката на атазанавир и кобицистат в комбинация при педиатрични пациенти.

#### *Пол*

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола, за атазанавир или кобицистат.

#### *Раса*

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с етническа принадлежност, за атазанавир или кобицистат.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В 3-месечно проучване за перорална токсичност с комбинация от атазанавир и кобицистат при плъхове, не са установени явни токсикологични взаимодействия, тъй като не е наблюдавана адитивна или синергична токсичност. При сравнение с техните профили, когато се прилагат поотделно, всички находки могат да се дължат на атазанавир или на кобицистат.

В едно фармакологично *ex vivo* проучване при зайци, изолирани сърца са били изложени на атазанавир, кобицистат или на атазанавир и кобицистат в комбинация. Всяко лекарствено средство поотделно е имало ефект върху съкращенията на лявата камера и удължаването на PR интервала при концентрации най-малко 35 пъти по-високи от концентрациите на несвързан атазанавир и кобицистат при препоръчителната доза при хора  $C_{max}$ . При прилагане в комбинация, не се наблюдават ясни адитивни или синергични сърдечносъдови ефекти при концентрации на атазанавир и кобицистат, най-малко 2 пъти по-високи от концентрациите на несвързан атазанавир и кобицистат -  $C_{max}$  при препоръчителната доза при хора.

Следните данни отразяват предклиничните резултати за безопасност за отделните активни съставки на EVOTAZ.

#### Атазанавир

Резултатите от токсикологични проучвания с многократно прилагане, проведени при мишки, плъхове и кучета, показват, че свързаните с атазанавир ефекти са ограничени предимно върху черния дроб и като цяло включват минимално до леко повишение на серумния билирубин и чернодробните ензими, хепатоцелуларна вакуолизация и хипертрофия, като само при женските мишки е наблюдавана и некроза на единични клетки в черния дроб. Системната експозиция на атазанавир при мишки (мъжки), плъхове и кучета, при дози, свързани с чернодробни промени, е най-малко равна на тази, наблюдавана при човека, при прилагане на 400 mg веднъж дневно. При женски мишки, експозицията на атазанавир, при доза, водеща до некроза на единични клетки, е 12 пъти по-висока от тази при човека, при прилагане на 400 mg веднъж дневно. Серумният холестерол и глюкозата са били минимално до леко увеличени при плъхове, но не и при мишки и кучета.

При *in vitro* условия клонирани човешки калиеви канали от сърдечна тъкан, hERG, се инхибират с 15% при концентрация (30  $\mu$ M) на атазанавир, което отговаря на 30 пъти концентрацията на несвързаното лекарство при  $C_{max}$  при човека. Подобни концентрации на атазанавир повишават с 13% продължителността на акционния потенциал (APD<sub>90</sub>) при

проучване върху влакната на Purkinje при зайци. Електрокардиографски промени (синусова брадикардия, удължаване на PR интервала, удължаване на QT интервала и удължаване на QRS комплекса) са наблюдавани само в рамките на първоначалното 2-седмично проучване за токсичност при перорално приложение, при кучета. При следващите 9-месечни проучвания за токсичност при перорално приложение при кучета, не са наблюдавани електрокардиографски промени, свързани с лечението. Клиничната значимост на тези предклинични данни все още не е установена. Възможността за поява на сърдечни ефекти при приложението на този продукт при хора не може да бъде изключена (вж. точки 4.4 и 4.8). В случай на предозиране трябва да се има предвид възможността за удължаване на PR интервала (вж. точка 4.9).

При проучвания върху фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове, атазанавир променя естралния цикъл, без да оказва ефект върху чифтосването и фертилитета. Не е наблюдаван тератогенен ефект при плъхове или зайци при токсични за майката дози. При бременни зайци, са наблюдавани макроскопски стомашни и интестинални лезии при мъртви или умиращи женски, при дози при майката, 2 и 4 пъти по-високи от най-високата доза, приложена по време на окончателното проучване за ембрионално развитие. При пре- и постнаталната оценка на развитието при плъхове, атазанавир води до преходно редуциране на телесното тегло на потомството при токсична за майката доза. Системната експозиция на атазанавир при токсични за майката дози е най-малко равна или малко по-голяма от тази, наблюдавана при човека, при приложение на 400 mg веднъж дневно.

Атазанавир е негативен при тест на Ames за обратни мутации, но индуцира хромозомни аберации *in vitro* както при липсата, така и при наличието на метаболитно активиране. В *in vivo* проучвания при плъхове, атазанавир не води до образуването на микронуклеуси в костния мозък, увреждане на ДНК в дуоденума (комета анализ) или непланирана репарация на ДНК в черния дроб при плазмени и тъканни концентрации, превишаващи кластогенните *in vitro*.

При дългосрочни проучвания за канцерогенност на атазанавир при мишки и плъхове, е наблюдавана повишена честота на доброкачествен аденом на черния дроб само при женски мишки. Това вероятно се дължи на цитотоксичните чернодробни промени, манифестирани с некроза на единични клетки, и се смята, че няма значение при човека, при очакваните терапевтични експозиции. Няма данни за туморогенност при мъжки мишки и плъхове.

При *in vitro* проучване за дразнене на очите, атазанавир води до помътняване на говежда роговица, което показва, че може да има дразнещ ефект върху очите при директен контакт с тях.

#### Кобицистат

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания за токсичност за развитието при плъхове и зайци. При плъхове са настъпили промени в осификацията на гръбначния стълб и сегментите на гръдната кост на фетусите при доза, която води до значителна токсичност за майката.

*Ex vivo* проучвания при зайци и *in vivo* проучвания при кучета предполагат, че кобицистат има малък потенциал за удължаване на QT интервала и може леко да удължи PR интервала, както и да понижи левокамерната функция при средни концентрации поне 10 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителна дневна доза от 150 mg.

Едно дългосрочно проучване за карциногенност на кобицистат при плъхове разкрива туморогенен потенциал, специфичен за този животински вид, за който се приема, че не е от значение за хората. Дългосрочно проучване за карциногенност при мишки не показва карциногенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

микрокристална целулоза (E460(i))  
кроскармелоза натрий (E468)  
натриев нишестен гликолат  
кросповидон (E1202)  
стеаринова киселина (E570)  
магнезиев стеарат (E470b)  
хидроксипропилцелулоза (E463)  
силициев диоксид (E551)

#### Филмово покритие

хипромелоза (хидроксипропилметилцелулоза, E464)  
титанов диоксид (E171)  
талк (E553b)  
триацетин (E1518)  
червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленова, защитена от деца запушалка. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки и сушител силикагел.

Предлагат се следните опаковки: картонена опаковка, съдържаща 1 бутилка с 30 филмирани таблетки и картонена опаковка, съдържаща 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road

Uxbridge UB8 1DH  
Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1025/001-002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13 юли 2015 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **▪ Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **▪ План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

**A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ КАРТОНЕНАТА КУТИЯ И БУТИЛКАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EVOTAZ 300 mg/150 mg филмирани таблетки  
атазанавир/кобицистат

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат) и 150 mg кобицистат.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

30 филмирани таблетки  
90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМА И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1025/001 30 филмирани таблетки  
EU/1/15/1025/002 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

evotaz

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### EVOTAZ 300 mg/150 mg филмирани таблетки

атазанавир/кобицистат

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EVOTAZ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EVOTAZ
3. Как да приемате EVOTAZ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EVOTAZ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява EVOTAZ и за какво се използва

EVOTAZ съдържа две активни вещества:

- **атазанавир, антивирусно (или антиретровирусно) лекарство.** Той е един от представителите на групата на така наречените *протеазни инхибитори*. Тези лекарства контролират инфекцията, причинена от вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ) чрез потискане на производството на белтъците, необходими за размножаването на ХИВ. Той действа чрез намаляване на количеството на ХИВ в организма, което води до усилване на имунната система. По този начин атазанавир понижава риска от развитието на заболявания, свързани с ХИВ-инфекцията.
- **кобицистат, бустер (фармакокинетичен енхансер) за подобряване на ефектите на атазанавир.** Кобицистат не лекува директно инфекцията с ХИВ, а повишава нивата на атазанавир в кръвта. Това се постига като се забавя разграждането на атазанавир, което води до оставането му в организма за по-дълго време.

EVOTAZ може да се използва при възрастни над 18-годишна възраст, които са инфектирани с ХИВ, вирусът, който причинява синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН). EVOTAZ обикновено се прилага в комбинация с други анти-ХИВ лекарства, с което се подпомага контрола на инфекцията с ХИВ. Вашият лекар ще обсъди с Вас коя е най-добрата комбинация от тези лекарства с EVOTAZ за Вас.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EVOTAZ

### Не приемайте EVOTAZ:

- ако сте алергични към атазанавир, кобицистат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате умерени до тежки чернодробни проблеми
- if you are taking any of these medicines: see also *Other medicines and EVOTAZ*
  - рифампицин (антибиотик, използван при лечение на туберкулоза)
  - карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (антиепилептици, използвани за предотвратяване на гърчове)
  - астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на алергични симптоми, тези лекарства могат да се отпускат и без рецепта); цизаприд (използван за лечение на стомашен рефлукс, наричан понякога киселини в стомаха); пимозид (използван за лечение на шизофрения); амиодарон, дронедарон, хинидин, лидокаин (инжекционен) или бепридил (използвани за коригиране на сърдечния ритъм); ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, ергометрин и метилергоновин (използвани за лечение на главоболие); и алфузозин (използван за лечение на уголемена простата)
  - кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство); луразидон (използван за лечение на шизофрения)
  - лекарства, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билков продукт)
  - триазолам и перорално прилаган (приеман през устата) мидазолам (използвани за подобряване на съня и/или за облекчаване на тревожност)
  - симвастатин и ловастатин (използвани за понижаване на холестерола)
  - аванафил (използван за лечение на еректилна дисфункция)
  - колхицин (използван за лечение на подагра), ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми
  - тикагрелор (използван за намаляване на риска от образуване на кръвни съсиреци)
  - продукти, съдържащи гразопревир, включително комбинация с фиксирана доза елбасвир/гразопревир (използвана за лечение на хронична инфекция с хепатит С)

Не приемайте силденафил с EVOTAZ, когато силденафил се използва за лечение на пулмонална артериална хипертония. Силденафил се използва също така и за лечение на еректилна дисфункция. Кажете на Вашия лекар, ако приемате силденафил за лечение на еректилна дисфункция.

Уведомете веднага Вашия лекар, ако нещо от изброеното по-горе се отнася за Вас.

### Предупреждения и предпазни мерки

Някои хора ще се нуждаят от специални грижи преди и по време на приема на EVOTAZ. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете EVOTAZ.

**EVOTAZ не лекува ХИВ инфекцията.** Вие може да продължите да развивате инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията. Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ на други хора, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Уверете се, че Вашия лекар знае, че:

- имате проблеми с черния дроб
- имате признаци или симптоми на камъни в жлъчката (болка в дясната Ви страна). Съобщава се за камъни в жлъчката при пациенти, приемащи атазанавир, компонент на EVOTAZ.
- имате хемофилия тип А или В
- имате проблеми с бъбреците или се нуждаете от хемодиализа. Съобщава се за камъни в бъбреците при пациенти, приемащи атазанавир, компонент на EVOTAZ. Ако развиете признаци или симптоми на камъни в бъбреците (болка отстрани на тялото, кръв в урината, болка при уриниране), моля незабавно информирайте Вашия лекар.



- приемате перорални контрацептиви (“**хапчето**”) за предпазване от бременност. Ако използвате понастоящем перорален контрацептив или контрацептивна лепенка за предпазване от бременност, трябва да използвате допълнителен или различен вид контрацепция (напр. презерватив)

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и прекарана опортюнистична инфекция, може да се появят признаци и симптоми на възпаление от предишни инфекции, скоро след започване на анти-ХИВ лечението. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобряване на имунния отговор на организма и повишаване на способността му да се бори с инфекции, които може да съществуват без видими симптоми. Ако забележите някакви симптоми на инфекция, моля уведомете незабавно Вашия лекар. Освен опортюнистични инфекции, след като започнете да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекцията, може да се появят също и автоимунни нарушения (заболяване, което настъпва, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма). Автоимунните нарушения може да се появят много месеци след започване на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми, като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, информирайте незабавно Вашия лекар, за да потърси необходимото лечение.

При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия, повишият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

При пациенти, получаващи EVOTAZ, е наблюдавана хипербилирубинемия (повишаване на нивата на билирубин в кръвта). Признаците могат да бъдат леко пожълтяване на кожата или очите. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

При пациенти, получаващи EVOTAZ, може да се развият сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън. При поява на обрив, незабавно информирайте Вашия лекар.

EVOTAZ може да повлияе на функцията на Вашите бъбреци.

Ако забележите промяна в сърдечния си ритъм, моля уведомете Вашия лекар.

#### **Деца и юноши**

**Не давайте това лекарство на деца и юноши** под 18-годишна възраст. Употребата на EVOTAZ при деца и юноши все още не е проучена.

#### **Други лекарства и EVOTAZ**

**Не трябва да приемате EVOTAZ заедно с определени лекарства.** Те са изброени в раздела "Не приемайте EVOTAZ" в началото на точка 2.

Съществуват други лекарства, които не трябва да приемате едновременно или при които може да се наложи промяна в начина на приложение, когато се приемат заедно с EVOTAZ.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Особено важно е да споменете:

- лекарства, съдържащи ритонавар или кобицистат (бустери)
- други лекарства за лечение на ХИВ инфекция (например индинавир, диданозин, тенофовир дизопротоксил, тенофовир алафенамид, ефавиренц, етравирин, невирапин и маравирук)

- боцепревивр и симепревивр (използвани за лечение на хепатит С)
- силденафил, варденафил или тадалафил (използвани от мъжете за лечение на импотентност [еректилна дисфункция])
- ако приемате перорален контрацептив ("хапчето")
- лекарства, използвани за лечение на заболявания, свързани с киселини в стомаха (например антациди, H<sub>2</sub>-блокери като фамотидин и инхибитори на протонната помпа като омепразол)
- дизопирамид, флекаинид, мексилетин, пропафенон, дигоксин, бозентан, амлодипин, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем, метопролол и тимолол (лекарства за понижаване на кръвното налягане, за забавяне на сърдечната честота или за коригиране на сърдечния ритъм)
- аторвастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин и розувастатин (използвани за понижаване на холестерола)
- салметерол (използван за лечение на астма)
- циклоспорин, такролимус и сиролимус (лекарства за потискане на ефектите на имунната система)
- някои антибиотици (рифабутин, кларитромицин)
- кетоконазол, итраконазол, вориконазол и флуконазол (противогъбични средства)
- метформин (използван за лечение на диабет тип 2)
- варфарин, ривароксабан и дабигатран (антикоагуланти, използвани за предпазване от образуване на кръвни съсиреци)
- иринотекан, дазатиниб, нилотиниб, винбластин и винкрестин (използвани за лечение на рак)
- тразодон (използван за лечение на депресия)
- перфеназин, рисперидон, тиоридазин, мидазолам (приложен инжекционно), буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам и золпидем (използвани за лечение на заболявания на централната нервна система)
- бупренорфин (прилаган за лечение на опиоидна зависимост и болка)

Важно е да информирате лекаря си, ако приемате: кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Ако не могат да се използват алтернативи, употребата му трябва да става само след медицинска оценка и при внимателно проследяване от Вашия лекар за кортикостероидни нежелани ефекти.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди възможните ползи и рискове от приема на EVOTAZ за Вас и Вашето дете.

Атазанавир, съставка на EVOTAZ се отделя в кърмата. Не е известно дали кобицистат, другата съставка на EVOTAZ, се отделя в кърмата, но има данни при животни, че се отделя в млякото. Говорете с Вашия лекар относно кърменето, ако приемате EVOTAZ. Пациентките не трябва да кърмят, докато приемат EVOTAZ. Препоръчително е жените, инфектирани с ХИВ, да не кърмят, тъй като вирусът може да бъде предаден чрез кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои пациенти съобщават за замаяност докато приемат атазанавир или кобицистат, активни съставки на EVOTAZ. Ако усетите световъртеж или замаяност, уведомете незабавно Вашия лекар.

## **3. Как да приемате EVOTAZ**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. По този начин може да сте сигурни, че Вашето лекарство е напълно ефективно и намалявате риска вирусът на ХИВ да развие резистентност към лечението.

Препоръчителната доза EVOTAZ за възрастни е една таблетка дневно през устата по време на хранене, в комбинация с други анти-ХИВ лекарства. Таблетката се поглъща цяла; не разтрошавайте и не дъвчете таблетките.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза EVOTAZ**

Ако случайно приемете повече EVOTAZ от това, което Ви е предписал Вашия лекар, незабавно се свържете с него или потърсете помощ в най-близкото болнично заведение.

#### **Ако сте пропуснали да приемете EVOTAZ**

Ако пропуснете да вземете доза EVOTAZ до 12 часа или по-малко, то приемете я възможно най-скоро, заедно с храна, като следващата доза приемете в обичайното време. Ако пропуснете доза и са изминали повече от 12 часа от времето за прием на EVOTAZ, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза в обичайното време. Не приемайте двойна доза на следващия прием. Важно е да не пропускате приема на EVOTAZ или на другите анти-ХИВ лекарства.

#### **Ако сте спрели приема на EVOTAZ**

Не спирайте приема на EVOTAZ преди да сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При лечение на ХИВ инфекция не винаги е лесно да се прецени кои нежелани реакции са причинени от EVOTAZ, кои от другите лекарства и кои от самата ХИВ инфекция. Уведомете Вашия лекар за всяка необичайна промяна във Вашето здравословно състояние.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Следните нежелани реакции могат да настъпят при прием на EVOTAZ.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- очен иктер (пожълтяване на бялото на очите, т.е. очите се оцветяват в жълто)
- гадене
- жълтеница (когато кожата и/или бялото на очите се оцветят в жълто)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- повишен апетит, дисгеузия (нарушение на вкуса), сухота в устата
- главоболие, замаяност
- инсомния (безсъние), ярки сънища, сънливост
- повръщане, диария, коремна болка (болка или дискомфорт в стомаха), диспепсия (лошо храносмилане), подут корем, флатуленция (газове)
- хипербилирубинемия (повишени нива на билирубин в кръвта)

- обрив
- изтощение (крайна умора)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- torsades de pointes (животозастрашаващ неправилен сърдечен ритъм)
- свръхчувствителност (алергична реакция)
- анорексия (загуба на апетит), загуба на тегло, увеличение на теглото
- депресия, тревожност, нарушение на съня
- дезориентация, амнезия (загуба на паметта)
- периферна невропатия (изтръпване, слабост, мравучкане или болка в ръцете и краката)
- синкоп (припадък), хипертония (високо кръвно налягане)
- диспнея (задух)
- панкреатит (възпаление на панкреаса), гастрит (възпаление на стомаха), афтозен стоматит (язви и ранички в устата)
- хепатит (възпаление на черния дроб)
- ангиоедем (тежък оток на кожата и други тъкани, най-често устните или очите)
- уртикария (обрив със сърбеж), алоpecia (необичайно опадане или изтъняване на косата), пруритус (сърбеж)
- мускулна атрофия (намаляване на обема на мускулите), артралгия (болка в ставите), миалгия (мускулна болка)
- нефролитиаза (образуване на камъни в бъбреците), интерстициален нефрит (възпаление на бъбреците), хематурия (кръв в урината), протеинурия (излишък на белтък в урината), полакиурия (често уриниране), хронично бъбречно заболяване
- гинекомастия (увеличение на гърдите при мъже)
- болка в областта на гръдния кош, общо неразположение, повишена температура
- астения (необичайна умора или слабост)
- сериозни кожни обриви (алергични реакции включващи обрив, висока температура, повишени нива на чернодробните ензими при кръвни изследвания, увеличение на определен вид бели кръвни клетки [еозинофилия], и/или увеличение на лимфните възли) (вижте точка 2)
- нарушения на жлъчката (камъни в жлъчката и възпаление на жлъчката)

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- удължаване на QTc интервала (неправилен сърдечен ритъм)
- нарушена походка (неестествен начин на ходене)
- едем (оток), палпитации (учестено или неритмично сърцебиене)
- хепатоспленомегалия (увеличен черен дроб и далак)
- везикулобулезен обрив (образуване на различни по големина, пълни с течност мехури по кожата), екзема (кожен обрив), вазодилатация (разширяване на кръвоносните съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (алергични реакции, включващи сериозен кожен обрив, висока температура и увеличени лимфни възли) (вижте точка 2).
- миопатия (болка в мускулите, мускулна слабост, която не се дължи на физическо натоварване)
- болка в бъбреците

Пациентите, страдащи от хемофилия тип А или В могат да забележат повишено кръвене.

Има съобщения за необичайно сърцебиене при пациенти на режим, съдържащ атазанавир.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате EVOTAZ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не съхранявайте над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа EVOTAZ

- Активните вещества са: атазанавир и кобицистат. Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg атазанавир (като сулфат) и 150 mg кобицистат.
- Другите съставки са:  
*Ядро на таблетката* – микрокристална целулоза (E460(i)), кроскармелоза натрий (E468), натриев нишестен гликолат, кросповидон (E1202), стеаринова киселина (E570), магнезиев стеарат (E470b), хидроксипропилцелулоза (E463), силициев диоксид (E551)  
*Филмово покритие* - хипромелоза (хидроксипропилметилцелулоза, E464), титанов диоксид (E171), талк (E553b), триацетин (E1518), червен железен оксид (E172)

### Как изглежда EVOTAZ и какво съдържа опаковката

EVOTAZ таблетки са розови, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с приблизителни размери 19 mm x 10,4 mm, с означение „3641” от едната страна и без означение от другата страна на таблетката.

EVOTAZ филмирани таблетки се предлагат в бутилки по 30 таблетки. Предлагат се следните опаковки: картонена кутия с 1 бутилка с 30 филмирани таблетки, и картонена кутия с 90 (3 бутилки по 30) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

### Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Uxbridge Business Park  
Sanderson Road  
Uxbridge UB8 1DH  
Обединено кралство

### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### 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. N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
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. Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tel: + 372 6827 400 Tlf: + 47 67 55 53 50

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.