

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg atazanavira u obliku atazanavirsulfata i 150 mg kobicistata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ružičasta, ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta dimenzija približno 19 mm x 10,4 mm, s utisnutom oznakom "3641" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

EVOTAZ je indiciran u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje odraslih osoba i adolescenata (u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 35 kg) zaraženih virusom HIV-1 bez poznatih mutacija povezanih s rezistencijom na atazanavir (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučena doza lijeka EVOTAZ za odrasle osobe i adolescente (u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 35 kg) je jedna tableta jedanput na dan, a uzima se peroralno s hranom (vidjeti dio 5.2).

Savjet u slučaju propuštanja doze

Ako bolesnik propusti dozu lijeka EVOTAZ i sjeti se unutar 12 sati nakon što ju je trebao uzeti, treba ga uputiti da uzme propisanu dozu lijeka EVOTAZ s hranom što je prije moguće. Ako primijeti da je propustio uzeti dozu više od 12 sati nakon što ju je trebao uzeti, bolesnik ne treba uzeti propuštenu dozu i treba nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na vrlo ograničenu eliminaciju kobicistata i atazanavira putem bubrega, u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nisu potrebne posebne mjere opreza ni prilagodbe doze lijeka EVOTAZ.

Primjena lijeka EVOTAZ ne preporučuje se u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pokazalo se da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina, ali zapravo ne utječe na funkciju bubrežnih glomerula. Liječenje lijekom EVOTAZ ne smije se započeti u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min ako bilo koji od istodobno

primijenjenih lijekova (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdizoproksil ili adefovir) zahtijeva prilagodbu doze na temelju klirensa kreatinina (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nema farmakokinetičkih podataka o primjeni lijeka EVOTAZ u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Atazanavir i kobicistat se metaboliziraju putem jetre. Atazanavir treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem jetrene funkcije. Međutim, atazanavir se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) do teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije. Nije potrebno prilagođavati dozu kobicistata u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Kobicistat nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije i stoga se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

EVOTAZ treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. EVOTAZ se ne smije primjenjivati u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Djeca od rođenja do navršena 3 mjeseca starosti

EVOTAZ se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 3 mjeseca zbog sigurnosnih razloga, osobito kada se u obzir uzme mogući rizik od kernikterusa povezan s primjenom atazanavira.

Djeca od navršena 3 mjeseca do < 12 godina ili tjelesne težine < 35 kg

Sigurnost i djelotvornost lijeka EVOTAZ u djece mlađe od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Trudnoća i postporođajno razdoblje

Liječenje lijekom EVOTAZ tijekom trudnoće dovodi do niske razine izloženosti atazanaviru. Stoga, liječenje lijekom EVOTAZ ne treba započinjati tijekom trudnoće, a žena koja zatrudni tijekom liječenja lijekom EVOTAZ treba biti prebačena na drugi režim liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Način primjene

EVOTAZ se uzima peroralno, s hranom (vidjeti dio 5.2). Filmom obložena tableta mora se progutati cijela te se ne smije se žvakati, lomiti, rezati ni drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima, koji su snažni induktori izooblika CYP3A4 citokroma P450, zbog mogućeg gubitka terapijskog učinka i razvoja moguće rezistencije (vidjeti dio 4.5); istodobna primjena kontraindicirana je sa, između ostalih, sljedećim lijekovima:

- karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom (antiepileptici)
- gospinom travom (*Hypericum perforatum*) (biljni pripravak).
- rifampicinom (antimikobakterijski lijek)
- apalutamidom, enkorafenibom, ivosidenibom (antineoplastici)

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima zbog mogućih ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (vidjeti dio 4.5); istodobna primjena kontraindicirana je sa, između ostalih, sljedećim lijekovima:

- kolhicinom, kada se koristi u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije (liječ za liječenje gihta) (vidjeti dio 4.5)
- sildenafilom – kada se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.4 za istodobnu primjenu kod liječenja erektilne disfunkcije), avanafilom (inhibitori PDE5)
- dabigatranom (antikoagulans)

- simvastatinom i lovastatinom (inhibitori HMG-CoA reduktaze) (vidjeti dio 4.5)
- lomitapidom (hipolipemik)
- lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C) (vidjeti dio 4.5)
- glecaprevirom/pibrentasvirom u fiksnoj kombinaciji (vidjeti dio 4.5)
- supstratima izoenzima CYP3A4 ili izooblika UGT1A1 UDP-glukuroniltransferaze koji imaju uzak terapijski raspon; istodobna primjena kontraindicirana je sa, između ostalih, sljedećim lijekovima:
 - alfuzosinom (antagonist alfa-1-adrenoreceptora)
 - amiodaronom, bepridilom, dronedaronom, kinidinom, sistemskim lidokainom (antiaritmici/antianginici)
 - astemizolom, terfenadinom (antihistaminici)
 - cisapridom (liječak za motilitet probavnog sustava)
 - derivatima ergota (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
 - pimozidom, kvetiapihom, lurasidonom (antipsihotici/neuroleptici) (vidjeti dio 4.5)
 - tikagrelorom (inhibitor agregacije trombocita)
 - triazolamom, peroralno primijenjenim midazolamom (sedativi/hipnotici) (za mjere opreza kod parenteralne primjene midazolama vidjeti dio 4.5).

Umjereno do teško oštećenje jetrene funkcije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Izbor lijeka EVOTAZ u bolesnika mora se temeljiti na individualnom ispitivanju rezistencije na virus i prethodnim terapijama koje je bolesnik primao (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća

Za liječenje atazanavirom/kobicistatom 300/150 mg tijekom drugog i trećeg trimestra pokazalo se da dovodi do niske izloženosti atazanaviru. Razine kobicistata se snižavaju i moguće je da nisu dostatne za postizanje pojačivačkog učinka. Značajno smanjenje izloženosti atazanaviru može dovesti do virološkog neuspjeha i povećanog rizika prijenosa HIV infekcije s majke na dijete. Stoga, liječenje lijekom EVOTAZ ne treba započinjati tijekom trudnoće, a žena koja zatrudni tijekom liječenja lijekom EVOTAZ treba biti prebačena na drugi režim liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6).

Bolesnici s popratnim bolestima

Oštećenje funkcije jetre

Primjena lijeka EVOTAZ kontraindicirana je u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije. EVOTAZ treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Atazanavir

Atazanavir se prvenstveno metabolizira u jetri, pa su u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije bile opažene povišene koncentracije atazanavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Sigurnost i djelotvornost atazanavira nisu ustanovljene u bolesnika sa značajnim podležećim jetrenim poremećajima. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom imaju povećan rizik od teških i potencijalno smrtonosnih jetrenih nuspojava (vidjeti dio 4.8). U slučaju istodobne antivirusne terapije za liječenje hepatitisa B ili C, pročitajte i odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za te lijekove.

Bolesnici s prijašnjom disfunkcijom jetre ili kroničnim aktivnim hepatitisom imaju povećanu učestalost poremećaja funkcije jetre tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije i trebaju biti pod nadzorom sukladno standardnoj praksi. Ako u tih bolesnika postoje dokazi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Kobicistat

Kobicistat nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena lijeka EVOTAZ ne preporučuje se u bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Učinci na procijenjeni klirens kreatinina

Pokazalo se da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Taj učinak na serumski kreatinin, koji smanjuje procijenjeni klirens kreatinina, treba uzeti u obzir kada se EVOTAZ primjenjuje u bolesnika u kojih procijenjeni klirens kreatinina služi kao smjernica za njihovo kliničko liječenje, uključujući prilagodbu doza istodobno primijenjenih lijekova. Za više informacija pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Liječenje lijekom EVOTAZ ne smije se započeti u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min ako bilo koji od istodobno primijenjenih lijekova zahtijeva prilagodbu doze na temelju klirensa kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil ili adefovir; vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Budući da se atazanavir i kobicistat u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi, malo je vjerojatno da će se značajno ukloniti iz tijela hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trenutno nema odgovarajućih podataka na temelju kojih bi se utvrdilo je li istodobna primjena tenofoviridizoproksila i kobicistata povezana s povećanim rizikom od bubrenih nuspojava u usporedbi s režimima koji uključuju tenofoviridizoproksil bez kobicistata.

Produljenje QT-intervala

U kliničkim su ispitivanjima opažena asimptomatska produljenja PR-intervala povezana s dozom atazanavira, sastavnicom lijeka EVOTAZ. Potreban je oprez kod primjene lijekova za koje se zna da produljuju PR-interval. U bolesnika s već prisutnim poremećajima provođenja (atrioventrikularni blok drugog ili višeg stupnja ili kompletni blok grane), EVOTAZ treba primjenjivati uz oprez i samo ako su koristi od liječenja veće od rizika (vidjeti dio 5.1). Osobit je oprez potreban kad se EVOTAZ propisuje zajedno s drugim lijekovima koji mogu produljiti QT-interval i/ili bolesnicima s već prisutnim čimbenicima rizika (bradikardija, kongenitalno produljen QT-interval, poremećaji elektrolita (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Bolesnici s hemofilijom

U bolesnika s hemofilijom A i B liječenih inhibitorima proteaze prijavljeni su slučajevi pojačanog krvarenja, uključujući spontani nastanak kožnih hematoma i hemartroze. Nekim se bolesnicima dodatno davao faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze se nastavilo ili ponovno uvelo ako je bilo prekinuto. Smatra se da postoji uzročna povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom stoga treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razine lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanosti s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida i glukoze u krvi date su preporuke u su u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da atazanavir izaziva dislipidemiju u manjem opsegu nego usporedni lijekovi.

Hiperbilirubinemija

U bolesnika koji su primali atazanavir nastupilo je reverzibilno povišenje razine indirektnog (nekonjugiranog) bilirubina povezano s inhibicijom UDP-glukuronozil transferaze (UGT) (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji primaju EVOTAZ treba istražiti druge moguće uzroke povišenja razine jetrenih transaminaza koje nastupa kod povišenih razina bilirubina. Može se razmotriti primjena neke druge antiretrovirusne terapije umjesto lijeka EVOTAZ ako su žutilo kože ili bjeloočnica bolesniku neprihvatljivi.

Indinavir se povezuje i s indirektnom (nekonjugiranom) hiperbilirubinemijom uzrokovanom inhibicijom UGT-a. Kombinacije lijeka EVOTAZ i indinavira nisu ispitivane pa se njihova istodobna primjena ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kolelitijaza

U bolesnika koji su primali atazanavir prijavljena je kolelitijaza (vidjeti dio 4.8). Nekim je bolesnicima bila potrebna hospitalizacija radi daljnjeg liječenja, a neki su imali komplikacije. Ako se pojave znakovi ili simptomi kolelitijaze, može se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Kronična bubrežna bolest

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira. Veliko prospektivno opservacijsko ispitivanje pokazalo je povezanost između povećane incidencije kronične bubrežne bolesti i kumulativnog izlaganja režimu koji sadrži atazanavir/ritonavir u bolesnika zaraženih HIV-om s početno normalnom eGFR. Ta povezanost je primijećena neovisno o izloženosti tenofoviridizoproksilu. Redovito praćenje bubrežne funkcije u bolesnika treba se održavati tijekom cijelog trajanja liječenja (vidjeti dio 4.8).

Nefrolitijaza

U bolesnika koji su primali atazanavir prijavljena je nefrolitijaza (vidjeti dio 4.8). Nekim je bolesnicima bila potrebna hospitalizacija radi daljnjeg liječenja, a neki su imali komplikacije. U nekim je slučajevima nefrolitijaza bila povezana s akutnim zatajenjem bubrega ili bubrežnom insuficijencijom. Ako se pojave znakovi ili simptomi nefrolitijaze, može se razmotriti privremen ili trajan prekid liječenja.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om koji u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) imaju tešku imunodeficijenciju, može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, što može prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Obično su takve reakcije opažene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i upala pluća prouzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Svaki upalni simptom treba procijeniti i po potrebi liječiti. Prijavljena je pojava autoimunih bolesti (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) kao dio imunološke reaktivacije. Međutim, prijavljeno vrijeme do pojave tih bolesti vrlo je varijabilno jer one mogu nastupiti i više mjeseci nakon početka liječenja.

Osteonekroza

Iako se smatra da postoji više uzroka osteonekroze (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnicima treba preporučiti da potraže liječnički savjet ako osjete bolove ili ukočenost u zglobovima ili ako se otežano kreću.

Osip i povezani sindromi

Osipi su obično blage do umjerene makulopapularne kožne erupcije koje se javljaju tijekom prva 3 tjedna od početka terapije atazanavirom, sastavnicom lijeka EVOTAZ.

U bolesnika koji su primali atazanavir prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome i pažljivo ih nadzirati zbog mogućih kožnih reakcija. Ako se razvije težak osip, potrebno je prekinuti primjenu lijeka EVOTAZ i bilo kojeg drugog lijeka koji sadrži atazanavir.

Najbolji rezultati u liječenju tih promjena postižu se ranom dijagnozom i trenutačnim prekidom primjene svakog sumnjivog lijeka. Ako je bolesnik razvio SJS ili DRESS povezan s primjenom lijeka EVOTAZ, EVOTAZ se možda neće ponovno uvesti u terapiju.

Istodobna primjena s antiretrovirusnim lijekovima

EVOTAZ je indiciran u kombinaciji s drugim antiretroviroticima za liječenje HIV-1 infekcije. EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji sadrže iste djelatne tvari, uključujući atazanavir, kobicistat te lijekove s fiksnom kombinacijom doza koji sadrže kobicistat. EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s nekim drugim antiretrovirotikom koji zahtijeva primjenu farmakokinetičkog pojačivača (tj. nekim drugim inhibitorom proteaze ili elvitegravirom) jer nisu utvrđene preporuke za doziranje kod takvih kombinacija i može doći do smanjenja plazmatskih koncentracija atazanavira i/ili drugog antiretrovirotika, što za posljedicu može imati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s drugim inhibitorima proteaze. Budući da je atazanavir sastavnica lijeka EVOTAZ, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s nevirapinom ili efavirenzom (vidjeti dio 4.5).

EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ritonavirom ni lijekovima koji sadrže ritonavir jer kobicistat i ritonavir imaju slične farmakološke učinke na CYP3A (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s drugim lijekovima

Atazanavir se prvenstveno metabolizira putem CYP3A4. Kobicistat je snažan inhibitor CYP3A temeljeno na mehanizmu i supstrat za CYP3A. Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lijekova koji induciraju CYP3A4 je kontraindicirana ili se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5); naime, osim što indukcija CYP3A4 smanjuje plazmatske koncentracije atazanavira, smanjene plazmatske koncentracije kobicistata mogle bi dovesti do razina kobicistata u plazmi koje nisu dostatne za postizanje odgovarajućeg farmakokinetičkog pojačanja atazanavira.

Kod istodobne primjene s kobicistatom primijećene su povišene plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A (uključujući atazanavir). Povišene plazmatske koncentracije istodobno primijenjenih lijekova mogu za posljedicu imati pojačane ili produljene terapijske učinke ili nuspojave. Kod lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A te povišene plazmatske koncentracije mogu uzrokovati teške, po život opasne ili smrtonosne događaje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s lijekovima koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens atazanavira i kobicistata, što za posljedicu može imati povišene plazmatske koncentracije atazanavira i kobicistata (vidjeti dio 4.5).

Za razliku od ritonavira, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni UGT1A1. U slučaju prelaska s atazanavira pojačanog ritonavirom na EVOTAZ, potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja lijekom EVOTAZ, osobito ako se doza bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirala ili prilagođavala tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača (vidjeti dio 4.5).

Kobicistat je slab inhibitor CYP2D6 i u manjoj se mjeri metabolizira putem CYP2D6. Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti plazmatske koncentracije lijekova koje metabolizira CYP2D6 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Budući da je atazanavir sastavnica lijeka EVOTAZ, ne preporučuje se kombinacija lijeka EVOTAZ i atorvastatina (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori PDE5 koji se primjenjuju za liječenje erektilne disfunkcije

Potreban je osobit oprez kada se inhibitori PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil ili avanafil) propisuju za liječenje erektilne disfunkcije u bolesnika koji primaju EVOTAZ. Pri istodobnoj primjeni lijeka EVOTAZ i tih lijekova očekuje se znatno povećanje njihove koncentracije, što može rezultirati nuspojavama povezanim s PDE5, kao što su hipotenzija, poremećaji vida i prijelaz na supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena vorikonazola i lijeka EVOTAZ, osim u slučajevima kada procjena omjera koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ i flutikazona ili drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, osim u slučajevima kada moguća korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s varfarinom može uzrokovati ozbiljno i/ili po život opasno krvarenje zbog povišenih plazmatskih koncentracija varfarina i stoga se preporučuje kontrolirati internacionalni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s inhibitorima protonske pumpe jer se topljivost atazanavira smanjuje s povećanjem želučanog pH uzrokovanim primjenom inhibitora protonske pumpe (vidjeti dio 4.5).

Primjena s kontracepcijom

Nakon primjene drospirenona/etinilestradiola s atazanavir/kobicistatom, povišene su koncentracije drospirenona. Ako se drospirenon/etinilestradiol primjenjuje istodobno s atazanavirom/kobicistatom preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće hiperkalijemije.

Nema dostupnih podataka na temelju kojih se može dati preporuka vezano uz primjenu lijeka EVOTAZ s drugim oralnim kontraceptivima. Treba razmotriti druge (nehormonske) oblike kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka EVOTAZ s drugim lijekovima. Budući da EVOTAZ sadrži atazanavir i kobicistat, sve interakcije identificirane kod primjene tih dviju djelatnih tvari zasebno mogu se javiti i kod primjene lijeka EVOTAZ.

Složeni ili nepoznati mehanizmi interakcija između lijekova onemogućuju ekstrapolaciju podataka o interakcijama ritonavira s drugim lijekovima na određene interakcije između kobicistata i drugih lijekova. Preporuke za istodobnu primjenu atazanavira i drugih lijekova mogu se stoga razlikovati ovisno o tome pojačava li se atazanavir ritonavirirom ili kobicistatom. Osobito je važno napomenuti da je atazanavir pojačan kobicistatom osjetljiviji na indukciju CYP3A (vidjeti dio 4.3 i tablicu interakcija). Oprez se preporučuje i tijekom prve primjene ako se prelazi s ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača na kobicistat (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji utječu na izloženost atazanaviru/kobicistatu

Atazanavir se metabolizira u jetri putem CYP3A4.

Kobicistat je supstrat za CYP3A i u manjoj se mjeri metabolizira putem CYP2D6.

Istodobna primjena koja je kontraindicirana

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lijekova koji su jaki induktori CYP3A (kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib i gospina trava [*Hypericum perforatum*]) može za posljedicu imati smanjene plazmatske koncentracije atazanavira i/ili kobicistata, što dovodi do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije na atazanavir (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lijekova koji sadrže ritonavir ili kobicistat, koji su snažni inhibitori CYP3A, može dodatno pojačati učinak i povišiti plazmatske koncentracije atazanavira.

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lijekova koji inhibiraju CYP3A može povišiti plazmatske koncentracije atazanavira i/ili kobicistata. Neki primjeri uključuju, između ostalog na itrakonazol, ketokonazol i vorikonazol (vidjeti Tablicu 1).

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lijekova koji su umjereni do slabi induktori CYP3A može dovesti do smanjenja plazmatskih koncentracija atazanavira i/ili kobicistata, što dovodi do gubitka terapijskog učinka i mogućeg razvoja rezistencije na atazanavir. Neki primjeri uključuju, između ostalog etravirin, nevirapin, efavirenz, flutikazon i bosentan (vidjeti Tablicu 1).

Lijekovi na koje mogu utjecati atazanavir/kobicistat

Atazanavir je inhibitor CYP3A4 i UGT1A1. Atazanavir je slab do umjeren inhibitor CYP2C8. Pokazalo se da atazanavir *in vivo* ne inducira vlastiti metabolizam i ne pospješuje biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4.

Kobicistat je snažan inhibitor CYP3A temeljeno na mehanizmu i slab inhibitor CYP2D6. Kobicistat inhibira prijenosnike p-glikoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3.

Ne očekuje se da će kobicistat inhibirati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19.

Ne očekuje se da će kobicistat inducirati CYP3A4 ili P-gp. Za razliku od ritonavira, kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni UGT1A1.

Istodobna primjena koja je kontraindicirana

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lijekova koji su supstrati za CYP3A i imaju uzak terapijski indeks i čije se povišene plazmatske koncentracije povezuju s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima. Među njih se ubrajaju alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, kolhicin, dronedaron, derivati ergota (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin), lomitapid, lovastatin, peroralno primijenjen midazolam, pimozid, kvetiapin, kinidin, lurasidon, simvastatin, sildenafil (kada se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije), avanafil, sistemski lidokain, tikagrelor, terfenadin i triazolam.

Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s lijekovima koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir (koja se koristi u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C), kontraindicirana je zbog povišene koncentracije grazoprevira i elbasvira u plazmi, te postoji povećan rizik povišenja vrijednosti ALT-a zbog povišene koncentracije grazoprevira (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 1). Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s fiksnom kombinacijom glekaprevir/pibrentasvir je kontraindicirana zbog mogućeg povećanog rizika povišenja ALT-a zbog značajnog povišenja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Pri istodobnoj primjeni s lijekom EVOTAZ očekuju se povišene plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 i/ili UGT1A1. Istodobna primjena lijeka EVOTAZ u bolesnika koji primaju lijekove koji su supstrati za prijenosnike P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3 može povišiti plazmatske koncentracije tih istodobno primijenjenih lijekova (vidjeti dio 4.4.) Istodobna primjena s dabigatranom, supstratom P-gp-a, je kontraindicirana. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijeka EVOTAZ i supstrata za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ili CYP2C19.

Tablica interakcija

Interakcije između lijeka EVOTAZ i drugih lijekova navedene su u nastavku, u Tablici 1 (povišenje je označeno kao “↑”, sniženje kao “↓”, bez promjene kao “↔”). Preporuke prikazane u Tablici 1 temelje se ili na ispitivanjima interakcija nepojačanog atazanavira, atazanavira pojačanog ritonavinom i atazanavira pojačanog kobicistatom ili na interakcijama koje se predviđaju na temelju očekivane jačine interakcije i mogućnosti nastupa ozbiljnih nuspojava ili gubitka terapijskog učinka lijeka EVOTAZ. Intervali pouzdanosti (CI) od 90% navedeni su u zagradi, ako su dostupni. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u Tablici 1 provedena su u zdravih ispitanika.

Tablica 1: Interakcije između lijeka EVOTAZ i drugih lijekova

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTI-HCV LIJEKOVI		
grazoprevir 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan)	atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) atazanavir C _{max} ↑12% (↑1% ↑24%) atazanavir C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) grazoprevir C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) grazoprevir C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Koncentracije grazoprevira su značajno porasle kada je primjenjivan istodobno s atazanavirom/ritonavinom.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana zbog očekivanog povišenja koncentracije grazoprevira u plazmi, te povezanim mogućim povećanim rizikom povišenja ALT-a (vidjeti dio 4.3).
elbasvir 50 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg jednom dnevno)	atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) atazanavir C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) atazanavir C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) elbasvir C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) elbasvir C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Koncentracije elbasvira bile su povišene s istodobnom primjenom atazanavira/ritonavira.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voksilaprevir 100 mg u jednokratnoj dozi* (atazanavir 300 mg s ritonavinom 100 mg jednom dnevno)	sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) voksilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) voksilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Nedostatak veze farmakokinetičke interakcije 70-143% Učinak na izloženost atazanaviru i ritonaviru nije ispitivan. Očekivano: ↔ atazanavir ↔ ritonavir Mehanizam interakcije između atazanavira/ritonavira i sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira je inhibicija OATP1B, P-gp-a i CYP3A.	Očekivano je da istodobna primjena lijeka EVOTAZ s lijekovima koji sadrže voksilaprevir povisi koncentraciju voksilaprevira. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s režimima koji uključuju voksilaprevir.
glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg jednom dnevno (atazanavir 300 mg s ritonavinom 100 mg jednom dnevno*)	glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) glekaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) glekaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) atazanavir C_{max}: ↔ 0% (↓10% ↑10%) atazanavir C_{min}: ↑16% (↑7% ↑25%) * Prijavljen je učinak atazanavira i ritonavira na prvu dozu glekaprevira i pibrentasvira.	Kontraindicirano zbog mogućeg povećanog rizika povišenja ALT-a zbog značajnog povišenja koncentracije glekaprevira i pibrentasvira u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI		
<i>Inhibitori proteaze:</i> Ne preporučuje se primjena lijeka EVOTAZ u kombinaciji s drugim inhibitorima proteaze jer njihova istodobna primjena možda neće pružiti odgovarajuću izloženost inhibitorima proteaze.		
indinavir	Indinavir se povezuje s indirektnom (nekonjugiranom) hiperbilirubinemijom zbog inhibicije UGT-a.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s indinavirom (vidjeti dio 4.4).
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
lamivudin 150 mg dvaput na dan + zidovudin 300 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajan učinak na koncentracije lamivudina i zidovudina pri istodobnoj primjeni s atazanavirom.	Na temelju ovih podataka i s obzirom da se ne očekuje značajan utjecaj kobicistata na farmakokinetiku NRTI-jeva, ne očekuje se da će istodobna primjena lijeka EVOTAZ i navedenih lijekova značajno promijeniti izloženost tim istodobno primijenjenim lijekovima.
didanozin (puferirane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oba u jednokratnoj dozi (atazanavir 400 mg, jednokratna doza)	atazanavir, primjena u isto vrijeme s ddI+d4T (natašte) atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) atazanavir, primijenjen 1 sat nakon ddI+d4T (natašte) atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Koncentracije atazanavira jako su se smanjile kod istodobne primjene s didanozinom (puferirane tablete) i stavudinom. Mehanizam interakcije je smanjenje topljivosti atazanavira uz povećanje pH povezano s prisutnošću antacida u puferiranim tabletama didanozina. Nije opažen značajan učinak na koncentracije didanozina i stavudina.	Didanozin treba uzeti natašte 2 sata nakon uzimanja lijeka EVOTAZ s hranom. Ne očekuje se da će istodobna primjena lijeka EVOTAZ i stavudina značajno promijeniti izloženost stavudinu.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
didanozin (želučanootporne kapsule) 400 mg u jednokratnoj dozi (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	didanozin (s hranom) didanozin AUC ↓34% (↓40% ↓26%) didanozin C _{max} ↓36% (↓45% ↓26%) didanozin C _{min} ↑13% (↓9% ↑41%) Nije opažen značajan učinak na koncentracije atazanavira kod primjene sa želučanootpornim kapsulama didanozina, ali je primjena s hranom snizila koncentracije didanozina.	
tenofovirdizoproksilfumarat (tenofovir DF) 300 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan) 300 mg tenofovirdizoproksilfumarata što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila.	atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) atazanavir C _{max} ↓21% (↓27% ↓14%) atazanavir C _{min} ↓40% (↓48% ↓32%) tenofovir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C _{max} : ↑14% (↑8% ↑20%) C _{min} : ↑22% (↑15% ↑30%) Očekuje se da će istodobna primjena tenofovira DF i kobicistata povisiti plazmatske koncentracije tenofovira. tenofovir: AUC: ↑23% C _{min} : ↑55% Mehanizam interakcije između atazanavira i tenofovira DF nije poznat.	Tenofovir DF može sniziti AUC i C _{min} atazanavira. Pri istodobnoj primjeni s tenofovirom DF, preporučuje se zajedno primijeniti EVOTAZ i 300 mg tenofovira DF, s hranom. Atazanavir povišuje koncentracije tenofovira. Povišene koncentracije mogu potencirati nuspojave povezane s primjenom tenofovira, uključujući bubrežne poremećaje. Bolesnike koji primaju tenofovirdizoproksil potrebno je nadzirati zbog mogućih nuspojava povezanih s tenofovirom.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
tenofoviralfenamid 10 mg jedanput na dan/emtricitabin 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s kobicistatom 150 mg jedanput na dan)	tenofoviralfenamid AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C _{max} ↑80% (↑48% ↑118%) tenofovir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C _{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C _{min} ↑273% (↑254% ↑293%) kobicistat: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C _{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C _{min} ↑35% (↑21% ↑51%) Pri istodobnoj primjeni tenofoviralfenamida s kobicistatom, očekuju se povećane koncentracije tenofoviralfenamida i tenofovira u plazmi. atazanavir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C _{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C _{min} ↑18% (↑6% ↑31%)	Pri istodobnoj primjeni tenofoviralfenamida/emtricitabina i lijeka EVOTAZ, preporučena doza tenofoviralfenamida/emtricitabina je 10/200 mg jedanput na dan.
tenofoviralfenamid 10 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan s kobicistatom 150 mg jedanput na dan)		Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s 25 mg tenofoviralfenamida za liječenje HBV infekcije.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz 600 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	atazanavir atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) atazanavir C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) atazanavir C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ i efavirenza. Efavirenz smanjuje koncentracije atazanavira i očekuje se da će smanjiti koncentracije kobicistata u plazmi. To može uzrokovati gubitak terapijskog učinka lijeka EVOTAZ i razvoj rezistencije na atazanavir (vidjeti dio 4.4).
efavirenz 600 mg u jednokratnoj dozi (kobicistat 150 mg jedanput na dan)	efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : nije određen Mehanizam interakcije između efavirenza i atazanavira ili efavirenza i kobicistata je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje efavirenz.	
etravirin	Očekuje se da će istodobna primjena etravirina i lijeka EVOTAZ sniziti plazmatske koncentracije atazanavira i kobicistata. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje etravirin.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ i etravirina jer može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka EVOTAZ i razvoja rezistencije na atazanavir.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
nevirapin 200 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan i ritonavir 100 mg jedanput na dan) Ispitivanje provedeno u bolesnika s HIV infekcijom	nevirapin AUC ↑25% (↑17% ↑34%) nevirapin C _{max} ↑17% (↑9% ↑25%) nevirapin C _{min} ↑32% (↑22% ↑43%) atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) atazanavir C _{max} ↓28% (↓40% ↓14%) atazanavir C _{min} ↓72% (↓80% ↓60%) Očekuje se da će istodobna primjena nevirapina i kobicistata sniziti plazmatske koncentracije kobicistata, dok bi plazmatske koncentracije nevirapina mogle porasti. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje nevirapin i inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ i nevirapina jer može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka EVOTAZ i razvoja rezistencije na atazanavir. Očekuje se da će istodobna primjena nevirapina i lijeka EVOTAZ povisiti plazmatske koncentracije nevirapina, što bi moglo povećati rizik od toksičnosti povezane s primjenom nevirapina (vidjeti dio 4.4).
rilpivirin	Očekuje se da će EVOTAZ povisiti plazmatske koncentracije rilpivirina. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A.	EVOTAZ i rilpivirin mogu se istodobno primjenjivati bez prilagođavanja doze jer se očekivani porast koncentracija rilpivirina ne smatra klinički značajnim.
<i>Inhibitori integraze</i>		
dolutegravir	Očekuje se da će istodobna primjena s lijekom EVOTAZ povisiti plazmatske koncentracije dolutegravira. Ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijeka EVOTAZ. Mehanizam interakcije je inhibicija UGT1A1 koju uzrokuje atazanavir.	EVOTAZ i dolutegravir mogu se primjenjivati bez prilagođavanja doze.
raltegravir 400 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg)	raltegravir AUC ↑72% raltegravir C _{max} ↑53% raltegravir C _{12hr} ↑95% Mehanizam je inhibicija UGT1A1 koju uzrokuje atazanavir.	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira pri istodobnoj primjeni s lijekom EVOTAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Antagonisti CCR5</i>		
maravirok	Maravirok je supstrat za CYP3A i njegove se plazmatske koncentracije povisuju pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A. Ne očekuje se da će maravirok utjecati na koncentracije atazanavira i kobicistata. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Kada se maravirok primjenjuje istodobno s lijekom EVOTAZ, bolesnici trebaju primati 150 mg maraviroka dvaput na dan. Za više informacija pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za maravirok.
ANTIBIOTICI		
klaritromicin 500 mg dvaput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	klaritromicin AUC ↑94% (↑75% ↑116%) klaritromicin C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) klaritromicin C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicin C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicin C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Klaritromicin može povišiti koncentracije atazanavira i kobicistata. Očekuje se povećana izloženost klaritromicinu pri istodobnoj primjeni s lijekom EVOTAZ. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i/ili kobicistat i klaritromicin.	Treba razmotriti primjenu nekog drugog antibiotika.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIDIJABETICI		
metformin	Kobicistat reverzibilno inhibira MATE1, pa koncentracije metformina mogu porasti kod istodobne primjene lijeka EVOTAZ.	U bolesnika koji uzimaju EVOTAZ preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i prilagodba doze metformina.
ANTIFUNGICI		
ketokonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nije opažen značajan učinak na koncentracije atazanavira.	Potreban je oprez. Nisu dostupne specifične preporuke za doziranje kod istodobne primjene lijeka EVOTAZ s ketokonazolom ili itrakonazolom.
itrakonazol	Kao i ketokonazol, itrakonazol je snažan inhibitor, ali i supstrat za CYP3A4. Koncentracije ketokonazola, itrakonazola i/ili kobicistata mogu porasti kod istodobne primjene ketokonazola ili itrakonazola i lijeka EVOTAZ. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir, kobicistat i ketokonazol ili itrakonazol.	Ako je istodobna primjena neophodna, dnevna doza ketokonazola ili itrakonazola ne smije biti veća od 200 mg.
vorikonazol	Učinci su nepoznati	Vorikonazol se ne smije primjenjivati istodobno s lijekom EVOTAZ, osim u slučajevima kada ocjena koristi/rizika opravdava primjenu vorikonazola (vidjeti dio 4.4). Možda će biti potrebno kliničko praćenje nakon istodobne primjene s lijekom EVOTAZ.
flukonazol 200 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	Koncentracije atazanavira i flukonazola nisu se značajno promijenile kada se atazanavir/ritonavir primjenjivao istodobno s flukonazolom. Koncentracije flukonazola mogu porasti kod istodobne primjene s kobicistatom.	Preporučuje se kliničko praćenje nakon istodobne primjene s lijekom EVOTAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
kolhicin	Koncentracije kolhicina u plazmi mogu porasti kod istodobne primjene s lijekom EVOTAZ. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	EVOTAZ se ne smije primjenjivati istodobno s kolhicinom u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije. Preporučeno doziranje kolhicina pri istodobnoj primjeni s lijekom EVOTAZ u bolesnika bez oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije: preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili privremen prekid liječenja kolhicinom u bolesnika s normalnom bubrežnom i jetrenom funkcijom ako je potrebno liječenje lijekom EVOTAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
rifabutin 150 mg dvaput na tjedan (atazanavir 300 mg jedanput na dan i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* rifabutin C _{max} ↑149% (↑103% ↑206%)* rifabutin C _{min} ↑40% (↑5% ↑87%)* 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-dezacetil-rifabutin C _{max} ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-dezacetil-rifabutin C _{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)* *U usporedbi s rifabutinom primijenjenim samostalno u dozi 150 mg jedanput na dan. AUC ukupnog rifabutina i 25-O-dezacetil-rifabutina ↑119% (↑78% ↑169%).	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ i rifabutina. Ako je ta kombinacija neophodna, preporučena doza rifabutina je 150 mg triput tjedno u određene dane (na primjer, ponedjeljak-srijeda-petak). Budući da se očekuje povećana izloženost rifabutinom, potreban je pojačan nadzor zbog mogućih nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis. U bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg triput tjedno preporučuje se daljnje smanjenje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane. Treba imati na umu da primjena doze od 150 mg dvaput tjedno možda neće osigurati optimalnu izloženost rifabutinom, što bi moglo dovesti do rizika od razvoja rezistencije na rifampicin i neuspješnog liječenja. U obzir treba uzeti službene smjernice o primjerenom liječenju tuberkuloze u bolesnika s HIV infekcijom.
rifabutin 150 mg svaki drugi dan/elvitegravir 150 mg jedanput na dan/kobicistat 150 mg jedanput na dan	kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓66% rifabutin: AUC: ↔8% C _{max} : ↔9% C _{min} : ↔6% 25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↑525% C _{max} : ↑384% C _{min} : ↑394% Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	
rifampicin 600 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	Rifampicin je snažan induktor CYP3A4 i pokazalo se da smanjuje AUC atazanavira za 72%, što može dovesti do virološkog neuspjeha i razvoja rezistencije. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje rifampicin.	Rifampicin značajno snižuje plazmatske koncentracije atazanavira, što za posljedicu može imati gubitak terapijskog učinka lijeka EVOTAZ i razvoj rezistencije na atazanavir. Kombinacija rifampicina i lijeka EVOTAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
LIJEKOVI ZA SMANJENJE KOLIČINE ŽELUČANE KISELINE		
<i>Antagonisti receptora H₂</i>		
Bez tenofovira		
famotidin 20 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedanput na dan) u bolesnika s HIV infekcijom	atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	U bolesnika koji ne uzimaju tenofovir , EVOTAZ primijenjen jedanput na dan s hranom treba uzimati u isto vrijeme s dozom antagonista receptora H ₂ i/ili najmanje 10 sati nakon njegove primjene. Doza antagonista H ₂ receptora ne smije biti veća od doze usporedive s 20 mg famotidina dvaput na dan.
S tenofovirom DF u dozi od 300 mg jedanput na dan		
famotidin 20 mg dvaput na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg jedanput na dan, primjena u isto vrijeme)	atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) atazanavir C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) atazanavir C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Mehanizam interakcije je smanjena topljivost atazanavira zbog povišenog želučanog pH koji uzrokuju blokatori H ₂ -receptora.	U bolesnika koji uzimaju tenofovir DF , ne preporučuje se primjena lijeka EVOTAZ istodobno s antagonistom H ₂ -receptora.
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
omeprazol 40 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan, 2 sata nakon omeprazola)	atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) atazanavir C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) atazanavir C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ s inhibitorima protonske pumpe.
omeprazol 40 mg jedanput na dan (atazanavir 300 mg jedanput na dan i ritonavir 100 mg jedanput na dan, 2 sata nakon omeprazola)	atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) atazanavir C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) atazanavir C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	
omeprazol 20 mg jedanput na dan, ujutro (atazanavir 300 mg jedanput na dan i ritonavir 100 mg jedanput na dan, navečer, 12 sati nakon omeprazola)	atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) atazanavir C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) atazanavir C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Mehanizam interakcije je smanjena topljivost atazanavira zbog povišenog želučanog pH koji uzrokuju inhibitori protonske pumpe.	

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Antacidi</i>		
antacidi i lijekovi koji sadrže pufere	Snižene plazmatske koncentracije atazanavira mogu biti posljedica povišenog želučanog pH ako se antacidi, uključujući puferirane lijekove, primjenjuju s lijekom EVOTAZ.	EVOTAZ treba primijeniti 2 sata prije ili 1 sat nakon antacida ili puferiranih lijekova.
ANTAGONIST ALFA-1 ADRENORECEPTORA		
alfuzosin	Moguće su povišene koncentracije alfuzosina, koje mogu uzrokovati hipotenziju. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i alfuzosina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTIKOAGULANSI		
dabigatran	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti razine dabigatrana u plazmi sa sličnim učinkom kao što je viđen s drugim jakim inhibitorima P-gp-a. Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a kobicistatom.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s dabigatranom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
varfarin	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti plazmatske koncentracije varfarina. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može uzrokovati ozbiljno i/ili po život opasno krvarenje zbog povećane izloženosti varfarinu pa nije ispitivana. Preporučuje se nadzirati INR.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
apiksaban edoksaban rivaroksaban	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ može povećati koncentracije direktnih oralnih antikoagulanasa u plazmi što može dovesti do povećanog rizika od krvarenja. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 i/ili P-gp-a koju uzrokuje kobicistat.	Istodobna primjena apiksabana, edoksabana ili rivaroksabana se ne preporučuje s lijekom EVOTAZ.
ANTITROMBOCITNI LIJEKOVI		
tikagrelor	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i tikagrelora može povisiti koncentracije antitrombocitnih lijekova. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A i/ili P-gp-a koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i tikagrelora je kontraindicirana. Preporučuje se primjena drugih antitrombocitnih lijekova na koje ne utječu inhibicija ili indukcija CYP enzima (npr. prasugrel) (vidjeti dio 4.3).
klopidogrel	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s klopidogrelom može dovesti do potencijalnog smanjenja antitrombocitne aktivnosti klopidogrela. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje atazanavir i/ili kobicistat.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EVOTAZ i klopidogrela. Preporučuje se primjena drugih antitrombocitnih lijekova na koje ne utječu inhibicija ili indukcija CYP enzima (npr. prasugrel).
prasugrel	Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje atazanavir i/ili kobicistat. Očekuje se zadovoljavajuća antitrombocitna aktivnost.	Nije potrebno prilagođavati dozu prasugrela.
ANTIEPILEPTICI		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Očekuje se da će ovi antiepileptici sniziti plazmatske koncentracije atazanavira i/ili kobicistata. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A koju uzrokuje antiepileptik.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i navedenih epileptika je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
ANTIISTAMINICI		
astemizol terfenadin	EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ s astemizolom i terfenadinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTINEOPLASTICI I IMUNOSUPRESIVI		
<i>Antineoplastici</i>		
irinotekan	Atazanavir inhibira UGT i može ometati metabolizam irinotekana, što rezultira pojačanim toksičnim učincima irinotekana.	Ako se EVOTAZ primjenjuje istodobno s irinotekanom, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava povezanih s irinotekanom.
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih lijekova. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje kobicistat.	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih lijekova, što može pojačati nuspojave koje se obično povezuju s tim lijekovima za liječenje raka.
apalutamid	Moguće značajno snižavanje plazmatske koncentracije atazanavira i kobicistata, što za posljedicu može imati gubitak virološkog odgovora na lijek EVOTAZ i moguću rezistenciju na atazanavir ili druge inhibitore proteaze. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje apalutamid.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i apalutamida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
enkorafenib ivosidenib	Mogući gubitak virološkog odgovora na lijek EVOTAZ, razvoj rezistencije i rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT-intervalu. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje enkorafenib ili ivosidenib.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i enkorafeniba ili ivosideniba je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Imunosupresivi</i>		
ciklosporin takrolimus sirolimus	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih imunosupresiva. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Preporučuje se učestalija kontrola terapijskih koncentracija imunosupresiva pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom EVOTAZ.
ANTIPSIHOTICI		
pimozid kvetiapin lurasidon	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih lijekova. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Kombinacija pimoziida, kvetiapina ili lurasidona s lijekom EVOTAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
LIJEKOVI ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI		
<i>Antiaritmici</i>		
dizopiramid flekainid meksiletin propafenon	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih antiaritmika. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može uzrokovati ozbiljne i/ili po život opasne nuspojave. Potreban je oprez te se preporučuje kontrolirati terapijske koncentracije navedenih lijekova pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom EVOTAZ.
amiodaron dronedaron kinidin sistemski lidokain	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih antiaritmika. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Amiodaron, dronedaron, kinidin i sistemski lidokain imaju uzak terapijski raspon te je njihova primjena kontraindicirana zbog moguće inhibicije CYP3A koju uzrokuje EVOTAZ (vidjeti dio 4.3).
digoksin (0,5 mg jednokratna doza)/kobicistat (150 mg, višekratne doze)	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti plazmatske koncentracije digoksina. digoksin: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : nije određen Mehanizam interakcije je inhibicija P-gp-a koju uzrokuje kobicistat.	Vršna koncentracija digoksina raste pri istodobnoj primjeni s kobicistatom. Kod istodobne primjene s lijekom EVOTAZ, potrebno je titrirati dozu digoksina i kontrolirati njegove koncentracije. Na početku treba propisati najnižu dozu digoksina.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Antihipertenzivi</i>		
metoprolol timolol	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije beta-blokatora. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP2D6 koju uzrokuje kobicistat.	Kod istodobne primjene s lijekom EVOTAZ preporučuje se kliničko praćenje, a možda će biti potrebno i smanjenje doze beta-blokatora.
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
bepriidil	EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena s bepridilom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
diltiazem 180 mg jedanput na dan (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) diltiazem C _{max} ↑98% (↑78% ↑119%) diltiazem C _{min} ↑142% (↑114% ↑173%) dezacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) dezacetil-diltiazem C _{max} ↑172% (↑144% ↑203%) dezacetil-diltiazem C _{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Nije primijećen značajan učinak na koncentracije atazanavira. Primijećeno je produljenje maksimalnog PR-intervala u usporedbi s atazanavirom primijenjenim samostalno. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Kod istodobne primjene s atazanavirom, sastavnicom lijeka EVOTAZ, povećava se izloženost diltiazemu i jednom njegovom metabolitu, dezacetil-diltiazemu. Treba razmotriti početno smanjenje doze diltiazema za 50%, a preporučuje se i elektrokardiografsko praćenje.
amlodipin felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije navedenih blokatora kalcijevih kanala. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Potreban je oprez. Treba razmotriti titraciju doze blokatora kalcijevih kanala. Preporučuje se elektrokardiografsko praćenje. Preporučuje se kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava pri istodobnoj primjeni navedenih lijekova s lijekom EVOTAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
<i>Antagonisti endotelinskih receptora</i>		
bosentan	Istodobna primjena bosentana i kobicistata može sniziti plazmatske koncentracije kobicistata. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje bosentan.	Zbog sniženja plazmatskih koncentracija kobicistata mogu se sniziti i plazmatske koncentracije atazanavira, što za posljedicu može imati gubitak terapijskog učinka i razvoj rezistencije. Ne preporučuje se istodobna primjena (vidjeti dio 4.4).
antagonist receptora gonadotropin-otpuštajućeg hormona (engl. <i>gonadotropin releasing hormone antagonist receptor</i>, GnRH) elagoliks	↓atazanavir ↓kobicistat ↑elagoliks Mehanizam interakcije je očekivani porast izloženosti elagoliksu u prisutnosti inhibicije CYP3A4 koju uzrokuje atazanavir i/ili kobicistat.	Plazmatske koncentracije atazanavira i/ili kobicistata mogu se sniziti kada se elagoliks primjenjuje s lijekom EVOTAZ. Istodobna primjena elagoliksa u dozi od 200 mg dvaput dnevno i lijeka EVOTAZ u trajanju duljem od mjesec dana ne preporučuje se zbog mogućeg rizika od štetnih događaja poput gubitka koštane mase i povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza. Istodobnu primjenu elagoliksa u dozi od 150 mg jednom dnevno s lijekom EVOTAZ potrebno je ograničiti na 6 mjeseci. Uz to, pratite virološke odgovore zbog mogućeg smanjenja izloženosti atazanaviru/kobicistatu.
KORTIKOSTEROIDI		
deksametazon i drugi kortikosteroidi koji se metaboliziraju putem CYP3A	Istodobna primjena s deksametazonom ili drugim kortikosteroidima (svi putevi primjene) koji su induktori CYP3A može dovesti do gubitka terapijskog učinka lijeka EVOTAZ i razvoja rezistencije na atazanavir. Mehanizam interakcije je indukcija CYP3A4 koju uzrokuje deksametazon i inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje atazanavir i/ili kobicistat.	Istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A, osobito u slučaju dugotrajne primjene, može povećati rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Potrebno je razmotriti potencijalnu korist liječenja u odnosu na rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida. Za istodobnu primjenu kutano primijenjenih kortikosteroida osjetljivih na inhibiciju CYP3A4 pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za konkretni kortikosteroid kako biste se upoznali s uvjetima ili načinima primjene koji povećavaju sistemske apsorpciju.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
kortikosteroidi koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Nije ispitana interakcija niti s jednom komponentom lijeka EVOTAZ. Mogu biti povećane koncentracije tih lijekova u plazmi kada se primjenjuju istodobno s lijekom EVOTAZ, što dovodi do smanjenih koncentracija kortizola u serumu.	Istodobnom primjenom lijeka EVOTAZ i kortikosteroida koji se metaboliziraju putem CYP3A (npr. flutikazonpropionata ili drugih inhalacijskih ili nazalnih kortikosteroida) može se povećati rizik od razvoja sistemskih kortikosteroidnih učinaka, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Ne preporučuje se istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A, osim kada potencijalna korist za bolesnika nadmašuje rizik, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi eventualnih sistemskih učinaka kortikosteroida. Potrebno je uzeti u obzir zamjenske kortikosteroide koji manje ovise o metabolizmu putem CYP3A, npr. beklometazon za intranazalnu ili inhalacijsku primjenu, osobito za dugotrajnu primjenu.
inhibitori kinaze fostamatinib	↑aktivni metabolit fostamatiniba R406 Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje atazanavir i/ili kobicistat.	Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom EVOTAZ može povisiti plazmatsku koncentraciju R406, aktivnog metabolita fostamatiniba. Bolesnika je potrebno pratiti zbog mogućih toksičnih učinaka izloženosti R406, što može rezultirati štetnim događajima povezanim s dozom, poput hepatotoksičnosti i neutropenije. Možda će biti potrebno sniziti dozu fostamatiniba.
ANTIDEPRESIVI		
<i>Drugi antidepresivi:</i>		
trazodon	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti plazmatske koncentracije trazodona. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Ako se trazodon primjenjuje istodobno s lijekom EVOTAZ, tu kombinaciju treba primjenjivati uz oprez te treba razmotriti nižu dozu trazodona.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
EREKTILNA DISFUNKCIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
sildenafil tadalafil varденаfil avanaфил	Sildenafil, tadalafil i vardenafil metaboliziraju se putem CYP3A4. Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije inhibitora PDE5 i pojačati nuspojave povezane s PDE5, uključujući hipotenziju, poremećaje vida i priјapizam. Mehanizam ove interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Bolesnike treba upozoriti na ove moguće nuspojave kad se inhibitori PDE5 za liječenje erektilne disfunkcije primjenjuju istodobno s lijekom EVOTAZ (vidjeti dio 4.4). Kada se liječenje erektilne disfunkcije provodi istodobno s lijekom EVOTAZ, sildenafil treba primjenjivati uz oprez u sniženoj dozi od 25 mg svakih 48 sati; tadalafil treba primjenjivati uz oprez u sniženoj dozi od 10 mg svaka 72 sata; vardenafil treba primjenjivati uz oprez u sniženoj dozi od najviše 2,5 mg svaka 72 sata. Potreban je pojačan nadzor zbog mogućih nuspojava. Kombinacija avanafila i lijeka EVOTAZ je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Vidjeti i dio 'PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA' u ovoj tablici za dodatne informacije o istodobnoj primjeni lijeka EVOTAZ i sildenafilа.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava <i>(Hypericum perforatum)</i>	Može se očekivati da će istodobna primjena gospine trave i lijeka EVOTAZ značajno sniziti plazmatske razine kobicistata i atazanavira. Taj bi učinak mogao biti posljedica indukcije CYP3A4. Postoji rizik od gubitka terapijskog učinka i razvoja rezistencije na atazanavir (vidjeti dio 4.3).	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i pripravaka koji sadrže gospinu travu je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
progestin/estrogen	Koncentracije etinilestradiola i noretindrona se povisuju kada se kombinirani oralni kontraceptiv koji sadrži te tvari primjenjuje istodobno s atazanavirom. Mehanizam interakcije je inhibicija metabolizma koju uzrokuje atazanavir. Učinci istodobne primjene lijeka EVOTAZ na progestin i estrogen nisu poznati.	Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka EVOTAZ i hormonskih kontraceptiva. Preporučuje se neka druga pouzdana (nehormonska) metoda kontracepcije.
drospirenon/etinilestradiol 3 mg/0,02 mg u jednokratnoj dozi (atazanavir 300 mg jednom dnevno s kobicistatom 150 mg jednom dnevno)	drospirenon AUC: ↑ 130% drospirenon C _{max} : ↔ drospirenon C _{min} : Nije računato etinilestradiol AUC: ↔ etinilestradiol C _{max} : ↔ etinilestradiol C _{min} : Nije računato	Istodobna primjena drospirenona/etinilestradiola s atazanavirom/kobicistatom povisuje koncentracije drospirenona u plazmi. Ako se drospirenon/etinilestradiol primjeni istodobno s atazanavirom/kobicistatom preporučuje se kliničko praćenje zbog moguće hiperkalijemije.
HIPOLIPEMICI		
lomitapid	Istodobna primjena lomitapida s bilo kojom komponentom lijeka EVOTAZ nije ispitivana. Metabolizam lomitapida je visoko ovisan o CYP3A4 te istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može dovesti do povećane koncentracije lomitapida.	Postoji potencijalni rizik od primjetno povišenih razina transaminaza i hepatotoksičnosti povezane s povišenim koncentracijama lomitapida u plazmi. Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Inhibitori HMG-CoA reduktaze</i>		
simvastatin lovastatin	Metabolizam simvastatina i lovastatina jako ovisi o CYP3A4 pa istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti njihove koncentracije.	Istodobna primjena simvastatina ili lovastatina s lijekom EVOTAZ je kontraindicirana zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.3).
atorvastatin 10 mg u jednokratnoj dozi (atazanavir 300 mg jedanput na dan s kobicistatom 150 mg jedanput na dan)	atorvastatin AUC: ↑ 822% atorvastatin C _{max} : ↑ 1785% atorvastatin C _{min} : Nije računato atazanavir AUC ↓5% atazanavir C _{max} ↓7% atazanavir C _{min} ↓10%	Koncentracije atorvastatina u plazmi su povećane kada se primjenjuje istodobno s atazanavirom/kobicistatom. Ne preporučuje se istodobna primjena atorvastatina i lijeka EVOTAZ.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
pravastatin fluvastatin pitavastatin	Iako interakcija nije ispitivana, postoji mogućnost povećane izloženosti pravastatinu ili fluvastatinu kada se oni primjenjuju istodobno s inhibitorima proteaze. Pravastatin se ne metabolizira putem CYP3A4. Fluvastatin se djelomično metabolizira putem CYP2C9. Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povišiti plazmatske koncentracije pitavastatina.	Potreban je oprez.
rosuvastatin (10 mg u jednokratnoj dozi) (atazanavir 300 mg jedanput na dan s kobicistatom 150 mg jedanput na dan)	rosuvastatin AUC: ↑ 242% rosuvastatin C _{max} : ↑ 958% rosuvastatin C _{min} : Nije računato atazanavir AUC: ↔ atazanavir C _{max} : ↔ atazanavir C _{min} : ↑ 6%	Koncentracije rosvastatina u plazmi su povišene kada se primjenjuje istodobno s atazanavirom/kobicistatom. Kada je istodobna primjena neophodna, ne smije prelaziti 10 mg rosvastatina dnevno i preporučuje se kliničko praćenje zbog sigurnosti (npr. miopatija).
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
salmeterol	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povišiti koncentracije salmeterola i pojačati štetne događaje povezane sa salmeterolom. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka EVOTAZ (vidjeti dio 4.4).
DERIVATI ERGOTA		
dihidroergotamin ergometrin ergotamin metilergonovin	EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i navedenih derivata ergota je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
NEUROLEPTICI		
perfenazin risperidon tioridazin	Istodobna primjena neuroleptika s lijekom EVOTAZ može povišiti plazmatske koncentracije neuroleptika. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 i/ili CYP2D6 koju uzrokuju atazanavir i/ili kobicistat.	Kod istodobne primjene s lijekom EVOTAZ možda će trebati smanjiti dozu neuroleptika koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A ili CYP2D6.

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
OPIOIDI		
buprenorfin, jedanput na dan, stabilna doza održavanja (atazanavir 300 mg jedanput na dan i ritonavir 100 mg jedanput na dan)	buprenorfin AUC ↑67% buprenorfin C_{max} ↑37% buprenorfin C_{min} ↑69% norbuprenorfin AUC ↑105% norbuprenorfin C_{max} ↑61% norbuprenorfin C_{min} ↑101% Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 i UGT1A1 koju uzrokuje atazanavir. Nije bilo značajnog utjecaja na koncentracije atazanavira.	Istodobna primjena zahtijeva kliničko praćenje zbog moguće sedacije i kognitivnih učinaka. Može se razmotriti smanjenje doze buprenorfina.
buprenorfin/nalokson u kombinaciji s kobicistatom	buprenorfin AUC: ↑35% buprenorfin C_{max}: ↔ buprenorfin C_{min}: ↑66% nalokson AUC: ↓28% nalokson C_{max}: ↓28% Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje kobicistat.	
metadon, stabilna doza održavanja (atazanavir 400 mg jedanput na dan)	Nisu opaženi značajni učinci na koncentraciju metadona kod istodobne primjene s atazanavirom. Budući da se pokazalo da kobicistat ne utječe značajno na koncentracije metadona, ne očekuje se interakcija pri istodobnoj primjeni metadona s lijekom EVOTAZ.	Nije potrebno prilagođavati dozu kada se metadon primjenjuje istodobno s lijekom EVOTAZ.
PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Inhibitori PDE5</i>		
sildenafil	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povisiti koncentracije inhibitora PDE5 i pojačati nuspojave povezane s djelovanjem inhibitora PDE5. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuju atazanavir i kobicistat.	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafilu u kombinaciji s lijekom EVOTAZ kad se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil je kontraindiciran kad se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke kod istodobne primjene
SEDATIVI/HIPNOTICI		
midazolam triazolam	Midazolam i triazolam opsežno se metaboliziraju putem CYP3A4. Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može jako povišiti koncentracije tih benzodiazepina. Na temelju podataka za druge inhibitore CYP3A4, očekuje se da će plazmatske koncentracije midazolama biti značajno više kada se midazolam daje peroralno. Podaci o istodobnoj primjeni parenteralnog midazolama s drugim inhibitorima proteaze ukazuju na moguće povišenje plazmatskih razina midazolama za 3-4 puta.	EVOTAZ se ne smije primjenjivati istodobno s triazolamom ili peroralno primijenjenim midazolamom (vidjeti dio 4.3), dok je kod istodobne primjene lijeka EVOTAZ i parenteralnog midazolama potreban oprez. Ako se EVOTAZ primjenjuje istodobno s parenteralnim midazolamom, to treba učiniti u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili sličnom okruženju koje omogućuje poman klinički nadzor i odgovarajuće zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produljene sedacije. Treba razmotriti prilagodbu doze midazolama, osobito ako se primjenjuje više od jedne doze midazolama.
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam zolpidem	Istodobna primjena s lijekom EVOTAZ može povišiti koncentracije navedenih sedativa/hipnotika. Mehanizam interakcije je inhibicija CYP3A4 koju uzrokuje kobicistat.	Možda će trebati smanjiti dozu tih sedativa/hipnotika, a preporučuje se i nadzirati njihove koncentracije.
LIJEKOVI ZA MOTILITET PROBAVNOG SUSTAVA		
cisaprid	EVOTAZ se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4 i imaju uzak terapijski indeks.	Istodobna primjena lijeka EVOTAZ i cisaprida je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

EVOTAZ se ne preporučuje tijekom trudnoće a liječenje lijekom EVOTAZ ne treba započinjati u trudnica; preporučuju se primjena drugog režima liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Razlog je značajno niža izloženost kobicistatu i posljedično niža izloženost istodobno uzetim antiretrovirusnim lijekovima, uključujući atazanavir, tijekom drugog i trećeg trimestra, u usporedbi s postporođajnim razdobljem.

Ispitivanja na životinjama nisu dostatna za donošenje zaključka o reproduktivnoj toksičnosti lijeka Evotaz (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Atazanavir, djelatna tvar lijeka EVOTAZ pronađena je u majčinom mlijeku. Nije poznato izlučuju li se kobicistat/njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje kobicistata/njegovih metabolita u mlijeko. Zbog mogućnosti prijenosa HIV-a na dojenčad i pojave ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, žene treba uputiti da ne doje ako primaju EVOTAZ.

Plodnost

Nije ispitivan učinak lijeka EVOTAZ na plodnost ljudi. U nekliničkom ispitivanju plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora, atazanavir je promijenio estrusne cikluse, ali nije utjecao na parenje ni plodnost (vidjeti dio 5.3). Nisu dostupni podaci o utjecaju kobicistata na plodnost ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke kobicistata na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EVOTAZ ima mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene režima liječenja koji sadrže atazanavir i kobicistat može doći do pojave vrtoglavice (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupan profil sigurnosti lijeka EVOTAZ temelji se na dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja provedenih s atazanavirom i atazanavirom pojačanim kobicistatom ili ritonavirirom te podacima prikupljenima nakon stavljanja lijeka u promet.

Budući da EVOTAZ sadrži atazanavir i kobicistat, mogu se očekivati nuspojave koje se povezuju s primjenom svake od tih dviju sastavnica pojedinačno.

U ispitivanju faze III (GS-US-216-0114) najčešće prijavljene nuspojave u skupini liječenoj atazanavirom pojačanim kobicistatom bile su povezane s povišenim razinama bilirubina (vidjeti Tablicu 2).

U dva kontrolirana klinička ispitivanja, kada su ispitanici primali samo atazanavir (400 mg jedanput na dan) ili atazanavir (300 mg dnevno) pojačan ritonavirirom (100 mg dnevno), najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina, proljev i žutica. U većini je slučajeva žutica prijavljena unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljena je kronična bubrežna bolest u bolesnika zaraženih HIV-om, liječenih atazanavirom, sa ili bez ritonavira (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su prikazane prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $1/1000$). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava

Organski sustav Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
manje često	preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
često	pojačan tek
manje često	smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, anoreksija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nesanica, neuobičajeni snovi
manje često	depresija, poremećaj spavanja, dezorijentacija, anksioznost
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
često	glavobolja, omaglica, somnolencija, disgeuzija
manje često	periferna neuropatija, sinkopa, amnezija
<i>Poremećaji oka</i>	
vrlo često	očni ikterus
<i>Srčani poremećaji</i>	
manje često	<i>torsades de pointes</i> ^a
rijeko	produljenje QTc - intervala ^a , edem, palpitacije
<i>Krvožilni poremećaji</i>	
manje često	hipertenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	
manje često	dispneja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	mučnina
često	povraćanje, proljev, dispepsija, bol u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija, suha usta
manje često	pankreatitis, gastritis, aftozni stomatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
vrlo često	žutica
često	hiperbilirubinemija
manje često	hepatitis, kolelitijaza ^a , kolestaza ^a
rijeko	hepatosplenomegalija, kolecistitis ^a
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
često	osip
manje često	svrbež, multiformni eritem ^{a,b} , toksične kožne erupcije ^{a,b} , medikamentozni osip praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urtikarija, alopecija
rijeko	Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikulobulozni osip, ekcem, vazodilatacija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
manje često	mialgija, mišićna atrofija, artralgija
rijeko	miopatija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
manje često	nefrolitijaza ^a , hematurija, proteinurija, polakizurija; intersticijski nefritis, kronična bubrežna bolest ^a
rijeko	bol u bubrezima

Organski sustav Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor,
manje često	pireksija, astenija, bolovi u prsištu, malaksalost
rijeko	poremećaj hoda

^a Ove su nuspojave identificirane tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; međutim, učestalost je procijenjena statističkim izračunom na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih atazanaviru (u kombinaciji s ritonavinom ili bez njega) u randomiziranim kontroliranim i drugim dostupnim kliničkim ispitivanjima (n = 2321).

^b Vidjeti 'Opis odabranih nuspojava' za više informacija.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom imunološke reaktivacije i autoimuni poremećaji

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije može nastupiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljene su i autoimune bolesti (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa vrlo je varijabilno jer se ti događaji mogu javiti i više mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Osteonekroza

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s opće poznatim čimbenicima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženosti kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost osteonekroze nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Metabolički parametri

Tjelesna težina i razine lipida i glukoze u krvi mogu biti povećane tijekom antiretrovirusne terapije (vidjeti dio 4.4).

Osip i pridruženi sindromi

Osipi su obično blage do umjereno teške makulopapularne kožne erupcije koje nastaju unutar prva 3 tjedna nakon početka terapije atazanavirom.

Kod primjene atazanavira prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem, toksične kožne erupcije i medikamentozni osip praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Pokazalo se da kobicistat, sastavnica lijeka EVOTAZ, smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Povećanje razine serumskog kreatinina u odnosu na početnu vrijednost isključivo zbog inhibitornog učinka kobicistata obično ne premašuje 0,4 mg/dl.

U ispitivanju GS-US-216-0114, smanjenja procijenjenog klirensa kreatinina nastupila su u početnim fazama liječenja kobicistatom, nakon čega su se stabilizirala. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) promjene procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) izračunate Cockcroft-Gaultovom metodom nakon 144 tjedana liječenja iznosila je $-15,1 \pm 16,5$ ml/min u skupini koja je primala atazanavir pojačan kobicistatom plus kombinaciju fiksne doze emtricitabina i tenofovira DF te $-8,0 \pm 16,8$ ml/min u skupini koja je primala atazanavir pojačan ritonavinom plus kombinaciju fiksne doze emtricitabina i tenofovira DF.

Učinci na jetru

U ispitivanju GS-US-216-0114 je hiperbilirubinemija ($> 1 \times$ gornja granica normale [GGN]) tijekom 144 tjedna liječenja bila česta: javila se u 97,7% bolesnika u skupini koja je primala atazanavir

pojačan kobicistatom plus fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofovira DF i u 97,4% bolesnika u skupini koja je primala atazanavir pojačan ritonavirovom plus fiksnu kombinaciju emtricitabina i tenofovira DF. Međutim, povećanja ukupnog bilirubina $> 2 \times$ GGN imao je veći postotak ispitanika u skupini koja je primala atazanavir pojačan kobicistatom nego onih u skupini koja je primala atazanavir pojačan ritonavirovom (88,0% naspram 80,9%). Stope prekida primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojava povezanih s bilirubinom bile su niske i slične u obje skupine (4,9% u skupini koja je primala atazanavir pojačan kobicistatom i 4,0% u skupini koja je primala atazanavir pojačan ritonavirovom). Porast razine alanin aminotransferaze ili aspartat aminotransferaze $> 3 \times$ GGN zabilježen je u 12,8% ispitanika u skupini koja je primala atazanavir pojačan kobicistatom i 9,0% ispitanika u skupini koja je primala atazanavir pojačan ritonavirovom.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Najčešće prijavljena odstupanja u laboratorijskim nalazima u bolesnika liječenih režimima koji su sadržavali atazanavir i jedan ili više NRTI-jeva bile su povišene razine ukupnog bilirubina prijavljene prvenstveno kao povišene razine indirektnog [nekonjugiranog] bilirubina (87% 1., 2., 3. ili 4. stupnja). Povišenje ukupnog bilirubina 3. ili 4. stupnja bilo je zabilježeno u 37% bolesnika (4. stupanj u 6%). Među prethodno liječenim bolesnicima koji su primali atazanavir u dozi od 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom medijana od 95 tjedana, njih 53% imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja. Među bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni i primali su atazanavir u dozi od 300 mg jedanput na dan sa 100 mg ritonavira jedanput na dan tijekom medijana od 96 tjedana, njih 48% imalo je povišenje ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Ostala značajna klinička odstupanja u laboratorijskim nalazima (3. ili 4. stupnja) prijavljena u $\geq 2\%$ bolesnika koji su primali režime s atazanavirom i jednim ili više NRTI-ja uključivali su: povišenu razinu kreatin kinaze (7%), povišenu alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT) (5%), nizak broj neutrofila (5%), povišenu aspartat aminotransferazu/serumsku glutamat-oksaloacetat transaminazu (AST/SGOT) (3%) i povišenu razinu lipaze (3%).

Dva posto bolesnika liječenih atazanavirom istodobno je imalo povišenje razine ALT-a/AST-a 3.-4. stupnja i povišenje razine ukupnog bilirubina 3.-4. stupnja.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici od navršena 3 mjeseca starosti do < 12 godina

U kliničkim su ispitivanjima pedijatrijski bolesnici u dobi od 3 mjeseca do manje od 18 godina prosječno bili liječeni atazanavirom tijekom 115 tjedana. Sigurnosni profil u ovim ispitivanjima općenito je bio usporediv s onim u odraslih. U pedijatrijskih je bolesnika bio prijavljen i asimptomatski atrioventrikularni blok prvog stupnja (23%) i drugog stupnja (1%). Najčešće prijavljeno odstupanje u laboratorijskim nalazima u pedijatrijskih bolesnika liječenih atazanavirom bilo je povišenje razine ukupnog bilirubina ($\geq 2,6$ puta GGN, 3.-4. stupanj), koje se javilo u 45% bolesnika.

Pedijatrijski bolesnici od 12 do < 18 godina starosti i tjelesne težine veće od 35 kg

Sigurnost atazanavira primijenjenog s kobicistatom plus dva NRTI-a ($N = 14$) procijenjena je kod HIV-1 pozitivnih virološki suprimiranih pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina kroz 48 tjedana u otvorenom kliničkom ispitivanju (GS-US-216-0128). U tom ispitivanju sigurnosni profil atazanavira i kobicistata bio je sličan onom u odraslih.

Druge posebne populacije

Bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

U bolesnika s istodobnim infekcijama hepatitisom B i/ili C postojala je veća vjerojatnost povišenih vrijednosti jetrenih transaminaza na početku liječenja nego u onih bez kroničnog virusnog hepatitisa. Nisu primijećene razlike u učestalosti povišenja razine bilirubina između tih bolesnika i onih bez virusnog hepatitisa. Učestalost hepatitisa ili povišenja razine transaminaza koji su se u bolesnika s

istodobnim infekcijama javljali tijekom liječenja bila je usporediva kod primjene atazanavira i usporednih režima (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s istodobnom kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B ili hepatitisa C

U ispitivanju GS-US-216-0114, 3,6% ispitanika imalo je pozitivan nalaz na površinski antigen virusa hepatitisa B, dok ih je 5,3% bilo seropozitivno na virus hepatitisa C. Ispitanici sa značajnim odstupanjima u nalazima testova jetrene funkcije u načelu su imali abnormalne početne razine transaminaza (AST-a ili ALT-a), podležeću kroničnu ili akutnu istodobnu infekciju hepatitisom B ili C, istodobno su uzimali hepatotoksične lijekove (npr. izoniazid) ili su u anamnezi imali alkoholizam ili prekomjerno uživanje alkohola.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustvo s akutnim predoziranjem lijekom EVOTAZ u ljudi je ograničeno.

Ne postoji specifičan protulijek za predoziranje lijekom EVOTAZ. U slučaju predoziranja lijekom EVOTAZ, bolesnika se mora nadzirati zbog moguće pojave znakova toksičnosti. Liječenje treba uključivati opće suportivne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova i EKG, ali i promatranje kliničkog statusa bolesnika. Budući da se atazanavir i kobicistat opsežno metaboliziraju u jetri i u visokoj mjeri vežu za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna za uklanjanje ovog lijeka u znatnijoj mjeri.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu; antivirolici za liječenje HIV-infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR15

Mehanizam djelovanja

EVOTAZ je fiksna kombinacija antivirusnog lijeka atazanavira pojačanog farmakokinetičkim pojačivačem kobicistatom.

Atazanavir

Atazanavir je azapeptidni inhibitor proteaze virusa HIV-1. Taj spoj selektivno inhibira za virus specifičnu obradu virusnih proteina Gag-Pol u stanicama zaraženima virusom HIV-1 te tako sprječava nastanak zrelih viriona i infekciju drugih stanica.

Kobicistat

Kobicistat je selektivni inhibitor citokroma P450 podobitelj CYP3A temeljeno na mehanizmu. Inhibicijom metabolizma u kojem posreduje CYP3A, kobicistat povećava sistemsku izloženost supstratima za CYP3A (poput atazanavira), koji zbog metabolizma ovisnog o CYP3A imaju ograničenu bioraspoloživost i kratak poluvijek.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir u staničnoj kulturi ima anti-HIV-1 (uključujući sve ispitane klade) i anti-HIV-2 aktivnost.

Kobicistat

Kobicistat nema antivirusnu aktivnost.

Farmakodinamički učinci

Učinak kobicistata na farmakokinetiku atazanavira

Antiretrovirusni učinak lijeka EVOTAZ posljedica je djelovanja sastavnice atazanavira. Aktivnost kobicistata kao farmakokinetičkog pojačivača atazanavira dokazana je u farmakokinetičkim ispitivanjima. U tim je farmakokinetičkim ispitivanjima izloženost atazanaviru u dozi od 300 mg u kombinaciji s kobicistatom u dozi od 150 mg bila u skladu s onom primijećenom kada se kao pojačivač koristio ritonavir u dozi od 100 mg. EVOTAZ je bioekvivalentan atazanaviru u dozi od 300 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom u dozi od 150 mg jedanput na dan kada se oni istodobno primjenjuju kao zasebni lijekovi (vidjeti dio 5.2).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Prethodno neliječeni bolesnici s HIV-1 infekcijom

Sigurnost i djelotvornost atazanavira u kombinaciji s kobicistatom u bolesnika s HIV-1 infekcijom ocijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 (GS-US-216-0114) u prethodno neličenih bolesnika s HIV-1 infekcijom i procijenjenom početnom vrijednošću klirensa kreatinina iznad 70 ml/min (n = 692).

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje atazanavira u dozi od 300 mg u kombinaciji s kobicistatom u dozi od 150 mg jedanput na dan ili atazanavira u dozi od 300 mg u kombinaciji s ritonavirovom u dozi od 100 mg jedanput na dan, oba uz fiksni osnovni režim koji je sadržavao tenofovir DF u dozi od 300 mg i emtricitabin u dozi od 200 mg, primijenjen u obliku tablete s fiksnom kombinacijom doza. Randomizacija je bila stratificirana prema rezultatima probira na razinu HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopija/ml ili $> 100\,000$ kopija/ml). Stopa virološkog odgovora ocjenjivala se u obje liječene skupine, a virološki se odgovor definirao kao postizanje nemjerljivog virusnog opterećenja (< 50 kopija HIV-1 RNA/ml). Za viruse je na početku ispitivanja utvrđeno da su osjetljivi na atazanavir, emtricitabin i tenofovir DF.

Demografske i početne značajke bile su slične u skupini liječenoj atazanavirom i kobicistatom i onoj liječenoj atazanavirom i ritonavirovom. Medijan dobi ispitanika iznosio je 36 godina (raspon: 19-70). Medijan početne plazmatske vrijednosti HIV-1 RNA bio je $4,81 \log_{10}$ kopija/ml (raspon: 3,21-6,44). Medijan početnog broja CD4⁺ stanica bio je 352 stanice/mm³ (raspon: 1-1455), a 16,9% ispitanika imalo je broj CD4⁺ stanica ≤ 200 stanica/mm³. Postotak ispitanika s početnim virusnim opterećenjem od $> 100\,000$ kopija/ml iznosio je 39,7%. Ishodi liječenja u 48. i 144. tjednu ispitivanja GS-US-216-0114 prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3: Virološki ishod randomiziranog liječenja u 48.^a i 144.^b tjednu ispitivanja GS-US-216-0114

	48. tjedan		144. tjedan	
	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s ritonavirovom ^f (n = 348)	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s ritonavirovom ^f (n = 348)
Virološki uspjeh HIV-1 RNA < 50 kopija/ml	85%	87%	72%	74%
Razlika između liječenja	--2,2% (95% CI = -7,4%; 3,0%)		--2,1% (95% CI = 8,7%; 4,5%)	
Virološki neuspjeh^c	6%	4%	8%	5%

	48. tjedan		144. tjedan	
	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s ritonavirom ^f (n = 348)	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s ritonavirom ^f (n = 348)
Bez viroloških podataka u okviru 48. ili 144. tjedna	9%	9%	20%	21%
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog nuspojave ili smrti ^d	6%	7%	11%	11%
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga i posljednja dostupna vrijednost HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Nedostaju podaci u tom vremenskom okviru, ali ispitanik je primao ispitivani lijek	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Okvir 48. tjedna obuhvaća razdoblje između 309. i 378. dana (uključujući i te dane)

^b Okvir 144. tjedna obuhvaća razdoblje između 967. i 1050. dana (uključujući i te dane)

^c Uključuje ispitanike koji su imali ≥ 50 kopija/ml u okviru 48. ili 144. tjedna, ispitanike koji su rano prekinuli liječenje zbog nedostatka ili gubitka djelotvornosti, ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog razloga koji nisu bili nuspojava, smrt ili nedostatak ili gubitak djelotvornosti i koji su u trenutku prekida liječenja imali virusnu vrijednost ≥ 50 kopija/ml.

^d Uključuje bolesnike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave ili smrti u bilo kojem trenutku od 1. dana do završetka vremenskog okvira ako zbog toga nije bilo viroloških podataka o liječenju tijekom određenog vremenskog okvira.

^e Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog razloga koji nisu bili nuspojava, smrt ili nedostatak ili gubitak djelotvornosti, npr. povlačenje pristanka, gubitak iz praćenja.

^f Plus osnovni režim liječenja fiksnom kombinacijom emtricitabina u dozi od 200 mg i tenofovira DF u dozi od 300 mg.

Atazanavir s kobicistatom i kombinacijom fiksni doza emtricitabina i tenofovira DF pokazao se neinferiornim u postizanju razine HIV-1 RNA od < 50 kopija/ml u usporedbi s atazanavirom s ritonavirom i kombinacijom fiksni doza emtricitabina i tenofovira DF.

U ispitivanju GS-US-216-0114, srednje povećanje broja CD4⁺ stanica od početne vrijednosti u 48 odnosno 144. tjednu iznosilo je 213 odnosno 310 stanica/mm³ u bolesnika liječenih atazanavirom pojačanim kobicistatom te 219 odnosno 332 stanice/mm³ u bolesnika liječenih atazanavirom pojačanim ritonavirom.

Rezistencija

Profil rezistencije lijeka EVOTAZ temelji se na atazanaviru. Budući da kobicistat nema antivirusnu aktivnost, on ne izdvaja mutacije HIV virusa koje uzrokuju rezistenciju.

Atazanavir

U kliničkim ispitivanjima antiretrovirusnog liječenja nepojačanim atazanavirom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, supstitucija I50L, ponekad u kombinaciji s promjenom na A71V, bila je tipična za rezistenciju na atazanavir. Razine rezistencije na atazanavir bile su od 3,5 do 29 puta veće, bez dokaza fenotipske križne rezistencije na druge inhibitore proteaze. Za više informacija, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za REYATAZ.

Atazanavir s kobicistatom

Dostupni su ograničeni podaci o razvoju rezistencije na atazanavir pojačan kobicistatom.

U analizi ispitanika koji nisu odgovorili na liječenje, a primali su atazanavir u dozi od 300 mg istodobno s kobicistatom u dozi od 150 mg tijekom 144 tjedana u ispitivanju GS-US-216-0114, ocjenjivi genotipski podaci iz uparenih izolata prikupljenih na početku ispitivanja i nakon neuspjeha liječenja bili su dostupni za svih 21 slučajeva virološkog neuspjeha u toj skupini bolesnika (6%, 21/344). Među tih 21 ispitanika, u njih 3 se razvila supstitucija M184V povezana s rezistencijom na emtricitabin. Ni u jednog se ispitanika nije razvila supstitucija K65R ili K70E povezana s rezistencijom na tenofovir niti bilo koja primarna supstitucija povezana s rezistencijom na inhibitore proteaze. U skupini koja je primala atazanavir u dozi od 300 mg istodobno s ritonavirovom u dozi od 100 mg, ocjenjivi genotipski podaci bili su dostupni za svih 19 slučajeva virološkog neuspjeha (5%, 19/348). Od 19 bolesnika, 1 je razvio supstituciju M184V, povezanu s rezistencijom na emtricitabin bez supstitucija povezanih s rezistencijom na tenofovir ili inhibitore proteaze.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici od navršena 3 mjeseca do < 12 godina starosti i tjelesne težine manje od 35 kg
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka EVOTAZ u liječenju HIV-1 infekcije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Pedijatrijski bolesnici od 12 do < 18 godina starosti i tjelesne težine veće od 35 kg
Sigurnost i djelotvornost atazanavira s kobicistatom procjenjivani su u otvorenoj fazi 2/3 ispitivanja GS-US-216-0128 u virološki suprimiranih pedijatrijskih HIV-1 pozitivnih bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina s procijenjenim početnim klirensom kreatinina ≥ 90 ml/min. Četrnaest bolesnika primalo je atazanavir 300 mg jednom dnevno s kobicistatom 150 mg jednom dnevno, uz osnovni režim koji je sadržavao dva NRTI-a.

Medijan dobi bolesnika bio je 14 godina (raspon: 12 do 17); medijan tjelesne težine bolesnika bio je 52,7 kg (raspon: 46,5 do 63,3); 71% su bili muškog spola, 57% su bili Azijati, 29% su bili bijelci i 14% su bili crnci. Na početku, 13/14 ispitanika imalo je < 50 kopija HIV-1 RNA/ml plazme a 1 ispitanik imao je 50 kopija HIV-1 RNA/ml plazme.

U bolesnika liječenih atazanavirom + kobicistatom, početni medijan broja CD4+ stanica bio je 770 stanica/mm³ (raspon: 486 do 1765), a CD4+% iznosio je 33% (raspon: 23% do 45%) U 48. tjednu 93% (13/14) bolesnika zadržalo je vrijednost < 50/ml kopija HIV-1 RNA, dok je medijan promjene u odnosu na početnu vrijednost broja CD4+ iznosio -60 stanica/mm³, a CD4+% -0,3%. Tri od 14 bolesnika bili su kvalificirani za analizu rezistencije: 1 bolesnik nije pokazao rezistenciju na proteazu ili reverznu transkriptazu, a kod 2 su nedostajali podaci zbog neuspjeha u analizi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jedna EVOTAZ tableta bioekvivalentna je jednoj kapsuli atazanavira (300 mg) plus jednoj tableti kobicistata (150 mg) primijenjenima peroralno u jednokratnoj dozi uz lagan obrok u zdravih ispitanika (n = 62).

Sljedeći odlomci opisuju farmakokinetička svojstva atazanavira u kombinaciji s kobicistatom ili farmakokinetička svojstva pojedinačnih sastavnica lijeka EVOTAZ.

Apsorpcija

U ispitivanju u kojem su ispitanici s HIV infekcijom (n = 22) uzimali atazanavir u dozi od 300 mg s kobicistatom u dozi od 150 mg jedanput na dan s hranom, vrijednost C_{max}, AUC_{tau} i C_{tau} (srednja vrijednost ± SD) atazanavira u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 3,9 ± 1,9 µg/ml, 46,1 ± 26,2 µg•hr/ml odnosno 0,80 ± 0,72 µg/ml. Vrijednost C_{max}, AUC_{tau} i C_{tau} (srednja vrijednost ± SD) kobicistata u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 1,5 ± 0,5 µg/ml, 11,1 ± 4,5 µg•hr/ml odnosno 0,05 ± 0,07 µg/ml (n = 22).

Utjecaj hrane

Primjena jedne doze lijeka EVOTAZ uz lagan obrok (336 kcal, 5,1 g masnoća, 9,3 g proteina) povećala je $C_{\max}$ atazanavira za 42%, AUC atazanavira za 28%, $C_{\max}$ kobicistata za 31% i AUC kobicistata za 24% u odnosu na primjenu natašte. Primjena jedne doze lijeka EVOTAZ uz obrok s visokim udjelom masnoća (1038 kcal, 59 g masnoća, 37 g proteina) smanjila je $C_{\max}$ atazanavira za 14%, ali nije utjecala na AUC atazanavira niti na izloženost kobicistatu ($C_{\max}$, AUC) u odnosu na primjenu natašte. 24-satna koncentracija atazanavira nakon obroka s visokim udjelom masnoća povisila se za približno 23% zbog odgođene apsorpcije; medijan $T_{\max}$ produljio se s 2,0 na 3,5 sati. Nakon obroka s visokim udjelom masnoća $C_{\max}$ se smanjio za 36%, a AUC za 25% u odnosu na lagan obrok; ipak, 24-satna koncentracija atazanavira bila je slična kada se EVOTAZ primjenjivao uz lagan obrok i obrok s visokim udjelom masnoća. Da bi se povećala bioraspoloživost, EVOTAZ treba uzimati s hranom.

Distribucija

Atazanavir

Približno 86% atazanavira vezalo se za proteine u ljudskom serumu u rasponu koncentracija od 100 do 10 000 ng/ml. Atazanavir se u sličnoj mjeri veže i za alfa-1-kiseli glikoprotein i za albumin (89% odnosno 86%, pri 1000 ng/ml). U ispitivanju višestrukih doza u bolesnika s HIV infekcijom koji su primali atazanavir u dozi od 400 mg jedanput na dan uz lagan obrok tijekom 12 tjedana, atazanavir je pronađen u cerebrospinalnom likvoru i sjemenu.

Kobicistat

Vezanje kobicistata za proteine u plazmi ljudi iznosi 97-98%, a srednji omjer koncentracije lijeka u plazmi i krvi iznosio je 2.

Biotransformacija

Atazanavir

Ispitivanja u ljudi i ispitivanja *in vitro* na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da se atazanavir prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4 do oksigeniranih metabolita. Metaboliti se potom izlučuju u žuč u obliku slobodnih ili glukuroniziranih metabolita. Dodatni sporedni metabolički putovi sastoje se od N-dealkilacije i hidrolize. Opisana su dva sporedna metabolita atazanavira u plazmi. Nijedan metabolit nije pokazao antivirusnu aktivnost *in vitro*.

Kobicistat

Kobicistat se metabolizira oksidacijom u kojoj posreduju CYP3A (glavni put) i CYP2D6 (sporedni put) te ne prolazi glukuronidaciju. Nakon peroralne primjene [^{14}C] kobicistata, 99% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi činio je kobicistat u neizmijenjenom obliku. Male količine metabolita pronađene su u mokraći i fecesu, ali one ne pridonose inhibicijskom djelovanju kobicistata na CYP3A.

Eliminacija

Atazanavir

Nakon jednokratne doze od 400 mg [^{14}C] atazanavira, 79% ukupne radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a 13% u mokraći. Lijek u neizmijenjenom obliku činio je približno 20% primijenjene doze u fecesu i 7% u mokraći. Prosječno se 7% lijeka izlučilo mokraćom u neizmijenjenom obliku nakon 2 tjedna primjene doze od 800 mg jedanput na dan. U odraslih bolesnika s HIV infekcijom ($n = 33$, kombinirana ispitivanja), srednji poluvijek unutar intervala doziranja atazanavira iznosio je 12 sati u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 300 mg na dan u kombinaciji s ritonavirovom u dozi od 100 mg jedanput na dan, uz lagan obrok.

Kobicistat

Nakon peroralne primjene [^{14}C]kobicistata, 86% doze pronađeno je u fecesu, a 8,2% u mokraći. Medijan terminalnog poluvijeka kobicistata u plazmi nakon primjene kobicistata iznosi približno 3-4 sata.

Linearnost/nelinearnost

Atazanavir

Atazanavir pokazuje nelineanu farmakokinetiku s povećanjima vrijednosti AUC-a i $C_{\max}$ koja su veća od onih proporcionalnih dozi u rasponu doza od 200 mg do 800 mg jedanput na dan.

Kobicistat

Izloženost kobicistatu je nelinearna i veća od one proporcionalne dozi u rasponu doza od 50 mg do 400 mg, što odgovara inhibitoru enzima CYP3A temeljeno na mehanizmu.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Atazanavir

U zdravih je ispitanika eliminacija neizmijenjenog atazanavira putem bubrega iznosila približno 7% primijenjene doze. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka o primjeni atazanavira u kombinaciji s kobicistatom u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Atazanavir se ispitivao u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($n = 20$), uključujući one na hemodijalizi, uz primjenu višestrukih doza od 400 mg jedanput na dan. Iako je ovo ispitivanje imalo neka ograničenja (tj. nisu se ispitivale koncentracije nevezanog lijeka), rezultati su pokazali da su se farmakokinetički parametri atazanavira smanjili za 30% do 50% u bolesnika na hemodijalizi u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Mehanizam tog smanjenja nije poznat (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kobicistat

Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je u ispitanika bez HIV-1 infekcije koji su imali teško oštećenje funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina ispod 30 ml/min). Nisu opažene značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika, što je u skladu s niskim stupnjem bubrežnog klirensa kobicistata.

Oštećenje funkcije jetre

Atazanavir

Atazanavir se metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre. Učinci oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku atazanavira primijenjenog s kobicistatom nisu se ispitivali. Očekuje se da će koncentracije atazanavira primijenjenog s kobicistatom biti povišene u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se metabolizira i eliminira prvenstveno putem jetre. Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je u ispitanika bez HIV-1 infekcije koji su imali umjereno oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B). Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije i zdravih ispitanika. Učinak teškog oštećenja jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kobicistata nije ispitivan.

Starije osobe

Farmakokinetika atazanavira i kobicistata, primijenjenih samostalno ili u kombinaciji, nije ispitivana u populaciji starijih osoba (u dobi od 65 ili više godina).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici od navršena 3 mjeseca starosti do < 12 godina

Za pedijatrijske bolesnike od navršena 3 mjeseca starosti do < 12 godina nema dostupnih podataka o farmakokinetici kombinacije atazanavira i kobicistata.

Pedijatrijski bolesnici od 12 do < 18 godina starosti i tjelesne težine veće od 35 kg

U pedijatrijskih bolesnika od 12 do < 18 godina koji su primali kobicistat pojačan s atazanavirom ($n = 14$) u ispitivanju GS-US-216-0128, izloženost atazanaviru i kobicistatu (AUC_{tau} , $C_{\max}$, i C_{trough})

bile su više (24% do 180%) nego u odraslih; no to povećanje nije se smatrao klinički značajnim s obzirom da je sigurnosni profil bio sličan onom odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

Spol

Nisu identificirane klinički značajne farmakokinetičke razlike uvjetovane spolom koje bi bile povezane s atazanavirom ili kobicistatom.

Rasa

Nisu identificirane klinički značajne farmakokinetičke razlike uvjetovane etničkim podrijetlom koje bi bile povezane s atazanavirom ili kobicistatom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U 3-mjesečnom ispitivanju toksičnosti peroralne primjene kombinacije atazanavira i kobicistata provedenom na štakorima nisu opažene aditivne ni sinergističke toksičnosti te nije bilo primjetnih toksikoloških interakcija. U usporedbi s profilima tih dvaju lijekova primijenjenih samostalno, svi su se nalazi mogli pripisati atazanaviru ili kobicistatu.

U *ex vivo* farmakološkom ispitivanju na kunićima, izolirana su se srca izlagala atazanaviru, kobicistatu ili kombinaciji atazanavira i kobicistata. Svaki je lijek zasebno utjecao na kontraktilnost lijeve klijetke i produljenje PR-intervalu pri koncentracijama koje su bile najmanje 35 puta više od koncentracija slobodnog atazanavira i kobicistata pri vrijednosti C_{max} koja se postiže nakon primjene preporučene doze za ljude. Kada su se primjenjivali u kombinaciji, nisu primijećeni nikakvi očiti aditivni ni sinergistički učinci na kardiovaskularni sustav pri koncentracijama atazanavira i kobicistata koje su bile najmanje 2 puta više od koncentracija slobodnog atazanavira i kobicistata pri vrijednosti C_{max} koja se postiže nakon primjene preporučene doze za ljude.

Sljedeći odlomci opisuju rezultate nekliničkih ispitivanja sigurnosti primjene pojedinačnih djelatnih tvari lijeka EVOTAZ.

Atazanavir

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza provedenih u miševa, štakora i pasa, nalazi povezani s atazanavirom općenito su bili ograničeni na jetru i obično su uključivali minimalna do blaga povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima, hepatocelularnu vakuolizaciju i hipertrofiju te, samo u ženki miša, nekrozu pojedinačnih jetrenih stanica. Sistemska izloženost miševa (mužjaka), štakora i pasa atazanaviru primijenjenom u dozama koje su se povezivale s jetrenim promjenama bila je barem jednaka onoj opaženoj u ljudi koji su primali dozu od 400 mg jedanput na dan. U ženki miša, izloženost atazanaviru u dozi koja je izazvala nekrozu pojedinačnih stanica bila je 12 puta veća od izloženosti u ljudi koji su primali dozu od 400 mg jedanput na dan. Kolesterol i glukoza u serumu bili su minimalno do blago povišeni u štakora, ali ne i u miševa ili pasa.

Tijekom ispitivanja *in vitro*, inhibicija kloniranog kalijevog kanala ljudskog srca (hERG) iznosila je 15% pri koncentraciji (30 μ M) atazanavira koja je bila 30 puta veća od koncentracije slobodnog lijeka pri vrijednosti C_{max} u ljudi. Slične koncentracije atazanavira produljile su trajanje akcijskog potencijala (APD₉₀) za 13% u ispitivanju na Purkinjeovim vlaknima kunića. Elektrokardiografske promjene (sinusna bradikardija, produljenje PR intervala, produljenje QT-intervalu i produljenje QRS kompleksa) bile su opažene samo u početnom 2-tjednom ispitivanju toksičnosti peroralne primjene provedenom u pasa. Daljnja 9-mjesečna ispitivanja toksičnosti peroralne primjene u pasa u nisu pokazala elektrokardiografske promjene povezane s lijekom. Klinička važnost ovih nekliničkih podataka nije poznata. Mogući učinci ovog lijeka na srce u ljudi ne mogu se isključiti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U slučajevima predoziranja treba uzeti u obzir mogućnost produljenja PR-intervalu (vidjeti dio 4.9).

U ispitivanju učinaka na plodnost i rani embrionalni razvoj, atazanavir je promijenio estrusni ciklus bez učinaka na parenje ili plodnost. Nisu opaženi teratogeni učinci u štakora ni kunića pri dozama koje su bile toksične za majku. U skotnih ženki kunića opažene su velike lezije na želucu i crijevima u

mrtvih ženki kunića ili ženki kunića na umoru pri dozama koje su bile 2 odnosno 4 puta veće od najviše doze primijenjene u zaključnom ispitivanju embrionalnog razvoja. Procjena prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora pokazala je da je atazanavir izazvao prolazno smanjenje tjelesne težine potomstva pri dozama koje su bile toksične za majku. Sistemska izloženost atazanaviru u dozama koje su bile toksične za majku bila je barem jednaka ili nešto veća od one opažene u ljudi koji su primali dozu od 400 mg jedanput na dan.

Atazanavir je pokazao negativan rezultat na Amesovom testu reverznih mutacija, ali je izazvao kromosomske aberacije *in vitro* i u prisutnosti i u odsutnosti metaboličke aktivacije. U *in vivo* ispitivanjima u štakora, atazanavir nije inducirao nastanak mikronukleusa u koštanoj srži, oštećenje DNA u duodenumu (kometni test) ni neplaniran popravak DNA u jetri pri koncentracijama u plazmi i tkivu većima od onih koje su bile klastogene *in vitro*.

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti atazanavira u miševa i štakora opažena je povećana incidencija benignih adenoma jetre, ali samo u ženki miša. Povećana incidencija benignih adenoma jetre u ženki miša vjerojatno je bila posljedica citotoksičnih promjena u jetri koje su se očitovale nekrozom pojedinačnih stanica, ali smatra se da to nije značajno za ljude pri planiranoj terapijskoj izloženosti. Nisu pronađeni znakovi tumorogenog djelovanja u mužjaka miša ni u štakora.

Atazanavir je povećao neprozirnost goveđih rožnica u jednom *in vitro* ispitivanju nadraženosti oka, što ukazuje na to da bi on mogao biti iritans za oči u slučaju izravnog kontakta s okom.

Kobicistat

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu opaženi teratogeni učinci. Osifikacijske promjene na kralježnici i sternebri fetusa štakora pojavile su se pri dozi koja je uzrokovala značajnu toksičnost za majku.

Ex vivo ispitivanja u kunića i *in vivo* ispitivanja u pasa ukazuju na to da kobicistat ima nizak potencijal za produljenje QT-intervalu te da može malo produljiti PR-interval i smanjiti funkciju lijeve klijetke pri srednjim koncentracijama najmanje 10 puta većima od izloženosti u ljudi koja se postiže nakon primjene preporučene dnevne doze od 150 mg.

Dugoročno ispitivanje kancerogenosti kobicistata u štakora otkrilo je tumorogeni potencijal specifičan za tu vrstu, koji se ne smatra značajnim za ljude. Dugoročno ispitivanje kancerogenosti u miševa nije pokazalo nikakav kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460(i))
karmelozanatrij, umrežena (E468)
natrijev škroboglikolat
krospovidon (E1202)
stearatna kiselina (E570)
magnezijev stearat (E470b)
hidroksipropilceluloza (E463)
silicijev dioksid (E551)

Film ovojnica

hipromeloza (hidroksipropilmetilceluloza, E464)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta i silikagel kao sredstvo za sušenje.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutija s 1 bocom koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i kutija koja sadrži 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1025/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. srpnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. ožujka 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI I NALJEPNICI BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmom obložene tablete
atazanavir/kobicistat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata) i 150 mg kobicistata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom-obloženih tableta
90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1025/001 30 filmom obloženih tableta
EU/1/15/1025/002 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

evotaz

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmom obložene tablete atazanavir/kobicistat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je EVOTAZ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EVOTAZ
3. Kako uzimati EVOTAZ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EVOTAZ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EVOTAZ i za što se koristi

EVOTAZ sadrži dvije djelatne tvari:

- **atazanavir, antivirusni (ili antiretrovirusni) lijek.** Pripada skupini lijekova koji se zovu *inhibitori proteaze*. Ti lijekovi kontroliraju infekciju virusom humane imunodeficijencije (HIV) tako što zaustavljaju proizvodnju proteina koji je HIV-u potreban za umnažanje. Djeluju tako što smanjuju količinu HIV-a u tijelu, što jača imunosti sustav. Na taj način atazanavir smanjuje rizik od razvoja bolesti povezanih s HIV infekcijom.
- **kobicistat, pojačivač (farmakokinetički pojačivač) koji poboljšava učinke atazanavira.** Kobicistat ne liječi HIV infekciju izravno, već povišuje razine atazanavira u krvi. To čini tako što usporava razgradnju atazanavira, zbog čega se on dulje zadržava u tijelu.

EVOTAZ mogu koristiti odrasle osobe i adolescenti (u dobi od 12 i više godina i tjelesne težine najmanje 35 kg) koje su zaražene HIV-om, virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA). Uzima se u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije kako bi se pomoglo kontrolirati Vašu HIV infekciju. Liječnik će razgovarati s Vama o tome koja je kombinacija tih lijekova s lijekom EVOTAZ najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati EVOTAZ

Nemojte uzimati EVOTAZ

- **ako ste alergični** na atazanavir, kobicistat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- **ako imate umjerene do teške jetrene tegobe**
- **ako uzimate neki od ovih lijekova:** pogledajte i dio '*Drugi lijekovi i EVOTAZ*'
rifampicin (antibiotik za liječenje tuberkuloze)
 - karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (primjenjuju se za sprječavanje napadaja)
 - apalutamid, enkorafenib, ivosidenib (primjenjuju se za liječenje raka)
 - astemizol ili terfenadin (obično se primjenjuju za liječenje simptoma alergije i mogu se nabaviti bez recepta); cisaprid (primjenjuje se za liječenje želučanog refluksa, koji se ponekad naziva žgaravica); pimoziid (primjenjuje se za liječenje shizofrenije); amiodaron,

dronedaron, kinidin, lidokain (u obliku injekcije) ili bepridil (primjenjuju se za liječenje poremećaja srčanog ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, ergometrin i metilergonovin (primjenjuju se za liječenje glavobolje); i alfuzosin (primjenjuje se za liječenje povećanja prostate)

- kvetiapin (primjenjuje se za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja), lurasidon (primjenjuje se za liječenje shizofrenije)
- lijekove koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni pripravak).
- triazolam i peroralni (uzima se kroz usta) midazolam (primjenjuje se za liječenje poremećaja spavanja i/ili ublažavanje tjeskobe)
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (primjenjuju se za snižavanje razine kolesterola u krvi).
- avanafil (primjenjuje se za liječenje erektilne disfunkcije)
- kolhicin (primjenjuje se za liječenje gihta), ako imate bubrežne i/ili jetrene tegobe
- dabigatran i tikagrelor (primjenjuje se za prevenciju i smanjenje krvnih ugrušaka)
- lijekove koji sadrže grazoprevir, uključujući fiksnu kombinaciju elbasvir/grazoprevir i fiksnu kombinaciju glekaprevir/pibrentasvir (koje se koriste u liječenju kronične infekcije virusom hepatitisa C)

Nemojte uzimati sildenafil s lijekom EVOTAZ kada se sildenafil primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije. Sildenafil se primjenjuje i za liječenje erektilne disfunkcije. Obavijestite svog liječnika ako uzimate sildenafil za liječenje erektilne disfunkcije.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Nekim će osobama trebati posebna skrb prije ili tijekom uzimanja lijeka EVOTAZ. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete EVOTAZ.

EVOTAZ neće izliječiti HIV infekciju. I dalje se mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom.

Obavezno recite svom liječniku:

- ako imate jetrene tegobe.
- ako razvijete znakove ili simptome žučnih kamenaca (bol na Vašoj desnoj strani). Žučni kamenci su zabilježeni kod bolesnika koji uzimaju atazanavir, sastojak lijeka EVOTAZ.
- ako imate hemofiliju tipa A ili B, možda primijetite pojačano krvarenje.
- ako imate bubrežne tegobe koje zahtijevaju hemodijalizu. U bolesnika koji su uzimali atazanavir, sastojak lijeka EVOTAZ, prijavljeni su bubrežni kamenci. Ako razvijete znakove ili simptome bubrežnih kamenaca (bol u slabinama, krv u mokraći, bol pri mokrenju), odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("**pilule**") za sprječavanje trudnoće. Ako trenutno uzimate oralni kontraceptiv ili kontracepcijski flaster za sprječavanje trudnoće, morate koristiti i dodatnu kontracepciju ili neki drugi oblik kontracepcije (npr. prezervativ).

U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV-infekcijom (SIDA) i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale uzrokovane prethodnim infekcijama ubrzo nakon početka liječenja HIV infekcije. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunog odgovora tijela, koji tijelu omogućuje da se bori protiv infekcija koje su možda bile prisutne bez očitih simptoma. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Nakon što započnete liječenje HIV infekcije, osim oportunističkih infekcija mogu se pojaviti i autoimune bolesti (stanja koja nastaju kada imunosni sustav napada zdrava tjelesna tkiva). Autoimune bolesti mogu nastupiti i više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome kao su mišićna slabost, slabost koja počinje u rukama i nogama i širi se prema trupu, osjećaj lupanja srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, odmah o tome obavijestite svog liječnika i zatražite potrebno liječenje.

Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštane mase zbog prekida opskrbe kosti krvlju). Trajanje kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija i povišen indeks tjelesne mase mogu, između ostaloga, biti neki od mnogih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i otežano kretanje. Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji uzimaju EVOTAZ može se razviti hiperbilirubinemija (povišena razina bilirubina u krvi). Znakovi mogu biti blago žuta boja kože ili bjeloočnica. Ako primijetite neki od tih simptoma, obavijestite o tome svog liječnika.

U bolesnika koji su uzimaju EVOTAZ može se razviti ozbiljan kožni osip, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom. Ako razvijete osip, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

EVOTAZ može utjecati na to kako dobro rade vaši bubrezi.

Ako primijetite promjenu u načinu na koji Vam srce kuca (promjene srčanog ritma), obavijestite o tome svog liječnika.

Djeca

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 35 kg jer primjena lijeka EVOTAZ u toj populaciji nije još ispitana.

Drugi lijekovi i EVOTAZ

Ne smijete uzimati EVOTAZ s određenim lijekovima. Ti su lijekovi navedeni u odlomku 'Nemojte uzimati EVOTAZ' na početku dijela 2.

Postoje i drugi lijekovi koji se ne smiju uzimati zajedno ili zahtijevaju promjenu u njihovom načinu primjene kada se uzimaju s lijekom EVOTAZ. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Osobito je važno da spomenete sljedeće:

- lijekove koji sadrže ritonavir ili kobicistat (pojačivače)
- druge lijekove za liječenje HIV infekcije (npr. indinavir, didanozin, tenofovirdizoproksil, tenofoviralafenamid, efavirenz, etravirin, nevirapin i maravirok)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (koji se koriste u liječenju hepatitisa C)
- sildenafil, vardenafil i tadalafil (uzimaju ih muškarci za liječenje impotencije [erektilne disfunkcije])
- ako uzimate oralnu kontracepciju ("pilule") trebali biste koristiti i dodatnu ili drugačiju vrstu kontracepcije (npr. kondom).
- bilo koji lijek za liječenje bolesti povezanih s kiselinom u želucu ("žgaravica") (npr. antacide, H₂-blokatore poput famotidina i inhibitore protonske pumpe poput omeprazola)
- dizopiramid, flekainid, meksiletin, propafenon, digoksin, bosentan, amlodipin, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil, diltiazem, metoprolol i timolol (lijekovi za snižavanje krvnog tlaka, usporavanje rada srca ili ispravljanje srčanog ritma)
- atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin i rosuvastatin (primjenjuju se za snižavanje razine kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za liječenje astme)
- ciklosporin, takrolimus i sirolimus (lijekovi za smanjenje učinaka imunosnog sustava tijela)
- određene antibiotike (rifabutin, klaritromicin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i flukonazol (lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija)
- metformin (primjenjuje se za liječenje šećerne bolesti tipa 2)
- varfarin, apiksaban, edoksaban, klopidoogrel i rivaroksaban (primjenjuju se za smanjenje zgrušavanja krvi)
- irinotekan, dasatinib, nilotinib, vinblastin i vinkristin (primjenjuju se za liječenje raka)

- trazodon (primjenjuje se za liječenje depresije)
- perfenazin, risperidon, tioridazin, midazolam (primijenjen injekcijom), buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam i zolpidem (primjenjuju se za liječenje poremećaja živčanog sustava)
- buprenorfin (primjenjuje se za liječenje ovisnosti o opijatima i boli)
- elagoliks (primjenjuje se za liječenje boli kod endometrioze)
- fostamatinib (primjenjuje se za liječenje odraslih osoba s niskim brojem trombocita)

Važno je da obavijestite svog liječnika ako uzimate: kortikosteroide koji uključuju deksametazon, betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon. Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja očiju, zglobova i mišića te drugih upalnih stanja. Ako se ne mogu primjenjivati zamjenski lijekovi, smije se započeti s primjenom tih lijekova tek nakon medicinske procjene i pod pomnim praćenjem liječnika radi eventualnih nuspojava kortikosteroida.

Trudnoća i dojenje

EVOTAZ se ne smije uzimati tijekom trudnoće, jer razine lijeka u Vašoj krvi mogu biti niže tijekom trudnoće i time nedovoljne za postizanje kontrole HIV-a. Vaš liječnik Vam može prepisati drugi lijek, u slučaju da zatrudnite dok uzimate EVOTAZ.

Atazanavir, sastojak lijeka EVOTAZ, izlučuje se u majčino mlijeko. Nije poznato da li se drugi sastojak lijeka EVOTAZ, kobicistat, izlučuje u majčino mlijeko, ali je u životinja dokazano da se izlučuje u mlijeko. Bolesnice ne smiju dobiti tijekom uzimanja lijeka EVOTAZ.

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dođite ili razmišljate o dojenju, **morate o tome razgovarati** sa svojim liječnikom **što je prije moguće**.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki su bolesnici prijavili omaglicu tijekom primjene atazanavira ili kobicistata, djelatnih tvari lijeka EVOTAZ. Ako osjetite omaglicu ili ošamućenost, nemojte voziti, koristiti alate ili upravljati strojevima te se odmah obratite svom liječniku.

3. Kako uzimati EVOTAZ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Na taj ćete način biti sigurni da je lijek potpuno učinkovit i smanjiti rizik od razvoja otpornosti HIV-virusa na liječenje.

Preporučena doza lijeka EVOTAZ za odrasle i adolescente (u dobi od 12 i više godina, tjelesne težine najmanje 35 kg) je jedna tableta na dan kroz usta, koja se uzima s hranom i u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HIV infekcije. Tablete imaju loš okus, stoga progutajte cijelu tabletu; nemojte drobiti ili žvakati tablete. To će pomoći da uzmete punu dozu.

Ako uzmete više lijeka EVOTAZ nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete više EVOTAZ tableta nego što Vam je liječnik preporučio, odmah se obratite liječniku ili potražite savjet u najbližoj bolnici.

Ako ste zaboravili uzeti EVOTAZ

Ako primijetite da ste propustili uzeti dozu lijeka EVOTAZ unutar 12 sati od kada ste je trebali uzeti, uzmite je odmah s hranom, a zatim uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Ako je od propuštanja doze lijeka EVOTAZ prošlo više od 12 sati, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i

uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu. Nemojte uzeti dvostruku dozu. Važno je da ne propustite uzeti nijednu dozu lijeka EVOTAZ ni ostalih lijekova za liječenje HIV infekcije.

Ako prestanete uzimati EVOTAZ

Nemojte prestati uzimati EVOTAZ prije nego što o tome razgovarate sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako primijetite bilo što neobično u vezi sa svojim zdravljem, obavijestite o tome svog liječnika.

Tijekom liječenja lijekom EVOTAZ mogu se javiti sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- žuta boja kože ili bjeloočnice
- mučnina

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povišene razine bilirubina u krvi
- povraćanje, proljev, bol ili nelagoda u trbuhu, probavne tegobe, nadutost ili rastezanje trbuha, flatulencija (vjetrovi)
- glavobolja, omaglica
- ekstremni umor
- pojačan tek, poremećaj osjeta okusa, suha usta
- poteškoće sa spavanjem, neuobičajeni snovi, pospanost
- osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- po život opasna nepravilnost srčanog ritma (*torsade de pointes*)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- upala jetre
- upala gušterače, upala želuca
- alergijske reakcije koje uključuju osip, povišenu tjelesnu temperaturu, povišene razine jetrenih enzima u nalazima krvnih pretraga, povišen broj određene vrste bijelih krvnih stanica [eozinofilija] i/ili povećane limfne čvorove (pogledajte dio 2.)
- teško oticanje kože i drugih tkiva, najčešće usana i očiju
- nesvjestica, visok krvni tlak
- bol u prsnoj koži, malaksalost (opće loše osjećanje), vrućica
- nedostatak zraka
- stvaranje bubrežnih kamenaca, upala bubrega, krv u mokraći, višak proteina u mokraći, učestalo mokrenje, kronična bubrežna bolest (kako dobro rade Vaši bubrezi)
- žučni kamenac
- skupljanje mišića, bol u zglobovima, bolovi u mišićima
- povećanje grudi u muškaraca
- depresija, tjeskoba, poremećaj spavanja
- neuobičajen umor ili slabost
- gubitak teka, gubitak tjelesne težine, povećanje tjelesne težine
- dezorijentacija, gubitak pamćenja
- utrnulost, slabost, trnci ili bol u rukama i nogama
- ranice u ustima i herpes
- osip koji svrbi, neuobičajeno opadanje ili stanjivanje kose, svrbež

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- alergijske reakcije, uključujući ozbiljan kožni osip, povišenu tjelesnu temperaturu i povećane limfne čvorove (Stevens-Johnsonov sindrom; vidjeti dio 2.)
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca (produljenje QTc intervala)
- povećanje jetre i slezene
- upala žučnog mjehura
- bol u bubrezima
- otekline
- vidljivo nakupljanje tekućine pod kožom, kožni osip, proširenje krvnih žila
- nenormalan način hodanja
- bolni mišići, osjetljivost mišića na dodir ili slabost mišića koja nije posljedica tjeleovježbe

Tijekom liječenja HIV infekcije moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV infekcije. Vaš liječnik će obaviti provjere u vezi tih promjena.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EVOTAZ

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EVOTAZ sadrži

- Djelatne tvari su atazanavir i kobicistat. Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg atazanavira (u obliku atazanavirsulfata) i 150 mg kobicistata.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tableta – celuloza, mikrokristalična (E460(i)), umrežena karmelozanatrij (E468), natrijev škroboglikolat, krospovidon (E1202), stearatna kiselina (E570), magnezijev stearat (E470b), hidroksipropilceluloza (E463), silicijev dioksid (E551)
Film ovojnica - hipromeloza (hidroksipropilmetilceluloza, E464), titanijev dioksid (E171), talk (E553b), triacetin (E1518), crveni željezov oksid (E172)

Kako EVOTAZ izgleda i sadržaj pakiranja

EVOTAZ filmom obložene tablete su ružičaste, ovalne, bikonveksne, dimenzija približno 19 mm x 10,4 mm, s utisnutom oznakom "3641" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

EVOTAZ filmom obložene tablete dolaze u bocama s 30 tableta. Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutija s 1 bocom koja sadrži 30 filmom obloženih tableta i kutija koja sadrži 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu u Vašoj zemlji ne moraju se nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.