

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

300 mg atazanavirnak megfelelő atazanavir-szulfátot és 150 mg kobicisztátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború, megközelítőleg 19 mm×10,4 mm méretű filmtabletta, melynek egyik oldalán „3641” felirat szerepel mélynyomással, másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EVOTAZ HIV-1-fertőzött, az atazanavirral szembeni rezisztenciával járó ismert mutációkkal nem rendelkező felnőttek és (12 éves vagy annál idősebb, legalább 35 kg testtömegű) gyermekek és serdülők kezelésére javallott, más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

Adagolás

Az EVOTAZ javasolt dózisa felnőttek és (12 éves vagy annál idősebb, legalább 35 kg testtömegű) gyermekek és serdülők számára naponta egy tablettát szájon át, étkezés közben bevéve (lásd 5.2 pont).

A kihagyott adagokkal kapcsolatos tanács

Ha az EVOTAZ kimarad, és a szokásos bevételi időponthoz képest 12 órán belül veszik azt észre, a betegeket arra kell utasítani, hogy amilyen hamar csak lehet, vegyék be az EVOTAZ előírt dózisát, étkezés közben. Ha a szokásos bevételi időponthoz képest több mint 12 óra telik el, akkor a kihagyott dózist nem szabad bevenni, és a betegnek vissza kell térnie a szokásos adagolási rendhez.

Speciális populációk

Vesekárosodás

A kobicisztát és az atazanavir nagyon korlátozott renális kiválasztódása alapján a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség különleges óvintézkedésekre vagy az EVOTAZ dózisának módosítására.

Az EVOTAZ alkalmazása nem javasolt hemodialízisben részesülő betegek számára (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Kimutatták, hogy a kobicisztát a kreatinin tubularis szekréciójának gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-t, anélkül, hogy az aktuális renális glomerularis funkciót befolyásolná. Az

EVOTAZ-kezelés nem kezdhető meg olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e alacsonyabb, mint 70 ml/perc, ha bármelyik egyidejűleg alkalmazott gyógyszer (pl. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-dizoproxil és adefovir) a kreatinin-clearance alapján dózismódosítást igényel (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok az EVOTAZ májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról.

Az atazanavir és a kobicisztát a máj enzimszere útján metabolizálódik. Az atazanavir óvatosan alkalmazható enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az atazanavir azonban nem alkalmazható közepesen súlyos (Child–Pugh B stádium) vagy súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén nem szükséges a kobicisztát dózisának módosítása. A kobicisztát alkalmazását súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és ilyen betegeknél nem ajánlott.

Az EVOTAZ-t óvatosan kell alkalmazni az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az EVOTAZ-t tilos alkalmazni a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek a születéstől 3 hónapos korig

Az EVOTAZ biztonságossági aggályokra való tekintettel 3 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható, különösen az atazanavir összetevővel összefüggő magisterus lehetséges kockázatára való tekintettel.

3 hónapos–<12 éves vagy <35 kg testtömegű gyermekek

Az EVOTAZ biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg alatti testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Terhesség és szülés utáni időszak

Terhesség alatt az EVOTAZ-kezelés alacsony atazanavir-expozíciót eredményez. Ezért az EVOTAZ terápia nem kezdhető meg terhesség alatt, és azokat a nőket, akik az EVOTAZ terápia ideje alatt esnek teherbe, más kezelésre kell átállítani (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Az alkalmazás módja

Az EVOTAZ-t szájon át kell alkalmazni, étkezés közben (lásd 5.2 pont). A filmtablettát egészben kell lenyelni, és tilos szétrágni, kettétörni, elvágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A CYP3A4 (citokrom P450 izoenzim) erős induktoraival való együttes alkalmazás a terápiás hatás csökkenésének és az esetleges rezisztencia kialakulásának lehetősége miatt (lásd 4.5 pont); az egyidejű alkalmazás ellenjavallt többek között az alábbi gyógyszerekkel:

- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin (antiepileptikumok);
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) (gyógynövénykészítmény);
- rifampicin (*Mycobacterium* ellenes szer);
- apalutamid, enkorafenib, ivozidenib (daganatellenes szerek).

Az alábbi gyógyszerekkel való egyidejű alkalmazás a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások lehetősége miatt (lásd 4.5 pont); az egyidejű alkalmazás ellenjavallt többek között az alábbi gyógyszerekkel:

- kolhicin, ha vese és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák (köszvényellenes készítmény) (lásd 4.5 pont)
- szildenafil - pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazva (a merevedési zavar kezelésére vonatkozó egyidejű alkalmazást lásd 4.5 és 4.4 pont), avanafil (PDE5-gátlók)
- dabigatrán (antikoaguláns)
- szimvasztatin és lovasztatin (HMG-CoA-reduktáz gátlók) (lásd 4.5 pont)
- lomitapid (lipidszint-módosító gyógyszer)
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is (krónikus hepatitis C kezelésére alkalmazott) (lásd 4.5 pont)
- glekaprevir/pibrentasvir fix dózisú kombinációja (lásd 4.5 pont)
- a CYP3A4 és az UDP-glukuronil transzferáz UGT1A1 izoformájának szubsztrátjai, amelyek szűk terápiás indexszel rendelkeznek; az egyidejű alkalmazás ellenjavallt többek között az alábbi gyógyszerekkel:
 - alfuzozin (alfa-1-adrenoreceptor antagonist)
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, szisztémás lidokain (antiarrhythmias/antianginás szerek)
 - asztemizol, terfenadin (antihisztaminok)
 - ciszaprid (gastrointestinalis motilitásra ható szer)
 - ergot-származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
 - pimozid, kvetiapin, lurazidon (antipszichotikumok/neuroleptikumok) (lásd 4.5 pont)
 - tikagrelor (thrombocytaaggregáció-gátló)
 - szájon át alkalmazott triazolám, midazolám (szedatívumok/hipnotikumok) (a parenterálisan alkalmazott midazolámmal kapcsolatos figyelmeztetést lásd 4.5 pont).

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az EVOTAZ betegeknél való választásának a vírussal szembeni rezisztencia egyedi vizsgálata és a beteg kezelési előzményei alapján kell történnie (lásd 5.1 pont).

Terhesség

Kimutatták, hogy az atazanavir/kobicisztát kezelés (300 mg/150 mg) alacsony atazanavir-expozíciót eredményez a második és harmadik trimeszterben. A kobicisztát szint csökken és előfordulhat, hogy nem biztosít elegendő hatáserővel. Az atazanavir-expozíció jelentős csökkenése a virológiai válasz elmaradását eredményezheti, és fokozódhat a HIV-fertőzés átvitelének kockázata az anyáról a gyermekre. Ezért az EVOTAZ terápia nem kezdhető meg terhesség alatt, és azokat a nőket, akik az EVOTAZ terápia alatt esnek teherbe, más kezelésre kell átállítani (lásd 4.2 és 4.6 pont).

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás

Az EVOTAZ alkalmazása ellenjavallt közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél az EVOTAZ-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Atazanavir

Az atazanavir elsődlegesen a májban metabolizálódik, károsodott májfunkciójú betegeknél emelkedett plazmakoncentrációkat figyeltek meg (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az atazanavir kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél. A krónikus hepatitis B, illetve C fertőzésben szenvedő, kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeket fokozottan veszélyeztetik a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű mellékhatások (lásd 4.8 pont). Hepatitis B

vagy C egyidejű antivirális kezelése során kérjük, vegye figyelembe ezen gyógyszerek alkalmazási előírásait is.

Korábbi májműködési zavarban vagy krónikus aktív hepatitisben szenvedő betegeknél gyakrabban fordulnak elő májenzim eltérések a kombinált antiretrovirális kezelés alatt. A betegeket az általános orvosi gyakorlatnak megfelelően megfigyelés alatt kell tartani. Amennyiben ezen betegeknél a májbetegség rosszabbodik, a kezelés felfüggesztését vagy megszakítását meg kell fontolni.

Kobicisztát

A kobicisztátot súlyosan károsodott májműködésű (Child–Pugh C stádium) betegeknél nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Az EVOTAZ alkalmazása nem javasolt hemodialízisben részesülő betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A becsült kreatinin-clearance-re gyakorolt hatás

Kimutatták, hogy a kobicisztát a kreatinin tubularis szekréciójának gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-t. Ezt a szérum-kreatininszintre gyakorolt hatást, amely a becsült kreatinin-clearance csökkenéséhez vezet, figyelembe kell venni, ha az EVOTAZ-t olyan betegeknél alkalmazzák, akiknél a becsült kreatinin-clearance alapján határozzák meg a klinikai kezelést, ideértve az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózisének módosítását is. További információkért lásd a kobicisztát alkalmazási előírását.

Az EVOTAZ-kezelés nem kezdhető meg olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e alacsonyabb mint 70 ml/perc, ha a szert a kreatinin-clearance alapján módosítandó dózissal, egy vagy több gyógyszerrel együtt alkalmazzák (pl. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-dizoproxil és adefovir) (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

Mivel az atazanavir és a kobicisztát nagymértékben kötődik plazmaproteinekhez, hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel nagy valószínűséggel nem távolítható el jelentős mértékben a szervezetből (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat annak megállapítására, hogy az egyidejűleg alkalmazott tenofovir-dizoproxil és a kobicisztát a renális mellékhatások emelkedett kockázatával jár-e azokhoz a terápiákhoz képest, amelyek a tenofovir-dizoproxilt kobicisztát nélkül tartalmazzák.

A QT-távolság megnyúlása

Klinikai vizsgálatokban a PR-intervallum tünetmentes meghosszabbodását figyelték meg atazanavirral (az EVOTAZ egyik komponensével) végzett kezelés során, mely dózisfüggő volt. Óvatosan kell eljárni olyan gyógyszerek esetében, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a PR-időt. Az olyan betegeknél, akiknél ismert vezetési zavar áll fenn (másodfokú vagy magasabb fokú atrioventricularis vagy teljes szár-blokk), az EVOTAZ-t óvatosan kell alkalmazni, és csak akkor, ha az előnyök meghaladják a kockázatot (lásd 5.1 pont). Különösen óvatosan kell eljárni az EVOTAZ és egyéb olyan gyógyszerek együttes rendelésekor, melyek képesek megnövelni a QT-intervallumot, és/vagy az olyan betegeknél, akiknek korábban már meglévő rizikófaktorai vannak (bradycardia, megnyúlt kongenitális QT, elektrolit egyensúlyzavar) (lásd 4.8 és 5.3 pont).

Haemophyliás betegek

A és B típusú haemophyliás betegek proteázinhibitor-kezelése során fokozott vérzékenységről számoltak be, beleértve a spontán bőr haematomákat és haemarthrost is. Néhány betegnek kiegészítő VIII-as faktort adtak. A jelentett esetek több mint felében a proteázinhibitor-kezelést folytatták, illetve ha meg is szakították, akkor újrakezdték. Feltételezhető, hogy van ok-okozati kapcsolat, de a hatásmechanizmus még nem tisztázott. Ezért a haemophyliás betegeket tájékoztatni kell a fokozott vérzés lehetőségéről.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Klinikai vizsgálatokban az atazanavir dyslipidaemiát kisebb mértékben indukált, mint más hasonló gyógyszerek.

Hyperbilirubinaemia

Az atazanavirt szedő betegek között előfordult az indirekt (nem konjugált) bilirubinszint reverzibilis emelkedése, amelynek oka az UDP-glukuronozil transzferáz (UGT) enzim gátlása (lásd 4.8 pont). EVOTAZ-t kapó betegeknél a hepaticus transzaminázok aktivitásának emelkedett bilirubinszinttel járó emelkedésekor egyéb kórokat is keresni kell. EVOTAZ helyett egyéb antiretrovirális kezelés alkalmazását kell mérlegelni, ha a sárgaság vagy a sclera icterusa elfogadhatatlan a betegnek.

Az indinavir az UGT gátlása miatt indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiával is járhat. Az EVOTAZ és az indinavir kombinációját még nem vizsgálták, és ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Cholelithiasis

Atazanavirt kapó betegeknél cholelithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Amennyiben a cholelithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Krónikus vesebetegség

A forgalomba hozatalt követő felügyelet során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirrel vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirrel kezelt HIV-fertőzött betegeknél. Egy nagy, prospektív, megfigyeléses vizsgálat összefüggést mutatott ki a krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságának növekedése és az atazanavirt/ritonavirt tartalmazó kezelés kumulatív expozíciója között olyan HIV-fertőzött betegeknél, akik normál eGFR-értékkel rendelkeztek a kezelés kezdetén. Ezt az összefüggést a tenofovir-dizoproxil-expozíciótól függetlenül figyelték meg. A betegek veseműködésének rendszeres monitorozását a kezelés teljes időtartama alatt folytatni kell (lásd 4.8 pont).

Nephrolithiasis

Atazanavirt kapó betegeknél nephrolithiasisról számoltak be (lásd 4.8 pont). Néhány beteg kórházi ellátást igényelt további kezelés céljából, és néhánynál szövődmények fordultak elő. Néhány esetben a nephrolithiasis akut veseelégtelenséggel vagy a vese csökkent működésével járt. Amennyiben a nephrolithiasis okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek, megfontolandó lehet a kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az abbahagyása.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat általában a CART megkezdését követő első néhány hét vagy hónap alatt figyelték meg. Főbb példák erre a

cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium-fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Minden gyulladásos tünetet megfelelően ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a jelentkezésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegeknél jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papularis eruptiók, amelyek az atazanavirrel (az EVOTAZ egyik összetevőjével) történő kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

Az atazanavirt kapó betegeknél Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), erythema multiforméről, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a panaszokról és tünetekről, és gondosan monitorozni kell a bőrreakciókat. Az EVOTAZ vagy bármilyen más, atazanavirt tartalmazó gyógyszer adását abba kell hagyni, ha súlyos bőrkiütés alakul ki.

Ezek az események úgy kezelhetők a legjobban, ha korán diagnosztizálásra kerülnek, és azonnal abbahagyják a feltételezett gyógyszerek alkalmazását. Ha a betegnél az EVOTAZ alkalmazásával összefüggő SJS vagy DRESS alakul ki, akkor az EVOTAZ adása nem kezdhető újra.

Egyidejű alkalmazás antiretrovirális gyógyszerekkel

Az EVOTAZ más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt a HIV-1-vírus okozta fertőzés kezelésére javallott. Az EVOTAZ nem adható kombinációban olyan gyógyszerekkel, amelyek ugyanazokat a hatóanyagokat, így atazanavirt vagy kobicisztátot tartalmaznak, valamint kobicisztátot tartalmazó fix dózisú kombinációkkal. Az EVOTAZ nem adható kombinációban olyan más antiretrovirális készítménnyel, amely farmakokinetikai hatásnövelést igényel (pl. más proteáz inhibitor vagy elvitegravir), mert az ilyen kombinációkra vonatkozóan nem állapítottak meg adagolási javaslatot, és ez az atazanavir és/vagy a másik antiretrovirális szer csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, amely a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Proteáz inhibitorok együttes alkalmazása EVOTAZ-zal nem javasolt. Tekintettel arra, hogy az atazanavir az EVOTAZ egyik összetevője az EVOTAZ nevirapinnal vagy efavirenzzel való egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az EVOTAZ nem alkalmazható ritonavirral vagy ritonavirt tartalmazó gyógyszerekkel együtt, a kobicisztát és a ritonavir CYP3A izoenzimre kifejtett hasonló farmakológiai hatásai miatt (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatás más gyógyszerekkel

Az atazanavir főként a CYP3A4 által metabolizálódik. A kobicisztát hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A-inhibitor, és a CYP3A szubsztrátja. Az EVOTAZ és a CYP3A4-t indukáló gyógyszerek egyidejű alkalmazása ellenjavallt vagy nem ajánlott (lásd 4.3 és 4.5 pont), mert amellett, hogy a CYP3A4 indukciója miatt csökken az atazanavir plazmakoncentrációja, a kobicisztát

plazmakoncentrációjának csökkenése olyan kobicisztát plazmaszintet eredményezhet, amely elégtelen az atazanavir megfelelő farmakológiai hatásnövelésének eléréséhez.

A CYP3A által metabolizálódó gyógyszerek (ideértve az atazanavirt) plazmakoncentrációjának növekedését figyelték meg kobicisztáttal való együttadás esetén. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek magasabb plazmakoncentrációi fokozott vagy elhúzódó terápiás hatást, illetve mellékhatások kialakulását eredményezhetik. A CYP3A által metabolizálódó gyógyszerek esetében ezek a magasabb plazmakoncentrációk potenciálisan súlyos, életveszélyes vagy halálos események kialakulásához vezethetnek (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják a CYP3A-t, csökkenhetik az atazanavir és a kobicisztát clearance-ét, ami az atazanavir és a kobicisztát plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezet (lásd 4.5 pont).

A ritonavirtól eltérően a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeket. Amennyiben ritonavirral erősített atazanavirról váltanak EVOTAZ-ra, óvatosság szükséges az EVOTAZ kezelés első két hetében, különösen akkor, ha az egyidejűleg alkalmazott bármelyik gyógyszer dózisát a farmakológiai hatásnövelőként alkalmazott ritonavir adagolása mellett titrálták vagy módosították (lásd 4.5 pont).

A kobicisztát gyenge CYP2D6-inhibitor, és kismértékben a CYP2D6 által metabolizálódik. Az EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás növelheti a CYP2D6 által metabolizálódó gyógyszerek plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Tekintettel arra, hogy az atazanavir az EVOTAZ egyik összetevője, az EVOTAZ atorvasztatinnal való kombinációja nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott PDE5-inhibitorok

Különös óvatosság szükséges EVOTAZ-t és alacsony dózisú ritonavirt kombinációban szedő betegeknél, ha az erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibitorokat (szildenafil, tadalafil, vardenafil vagy avanafil) rendelnek. Az EVOTAZ-nak és ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása várhatóan jelentősen megemeli ezek koncentrációját, ami a PDE5-gátlással összefüggő mellékhatásokat, például hypotóniát, látászavarokat és priapismust eredményezhet (lásd 4.5 pont).

Vorikonazol és EVOTAZ együttes adása nem javasolt, kivéve, ha az előny/kockázat értékelése nem indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása flutikazonnal vagy más, olyan glükokortikoiddal, amelyek a CYP3A4 által metabolizálódnak, nem javasolt, kivéve, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatások, köztük a Cushing-kór és a mellékvese-szuppresszió kockázatát (lásd 4.5 pont).

A warfarin EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazása a warfarin plazmakoncentrációjának emelkedése miatt súlyos és/vagy életveszélyes vérzéshez vezethet, és a nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont).

Az EVOTAZ protonpumpagátlókkal (PPI) való egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mert az atazanavir oldhatósága csökken, ha a protonpumpagátlók megnövelik a gyomor pH-ját (lásd 4.5 pont).

Fogamzásgátlásra vonatkozó előírások

A drospirenon plazmakoncentrációi megemelkednek a drospirenon/etinil-ösztadiol atazanavirral és kobicisztáttal történő alkalmazását követően. A hyperkalaemia kialakulásának lehetősége miatt klinikai monitorozás javasolt, ha a drospirenon/etinil-ösztadiolt atazanavirral és kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazzák.

Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy ajánlásokat lehessen adni az EVOTAZ más orális fogamzásgátlókkal való alkalmazására vonatkozóan. Más fogamzásgátló módszer alkalmazását (nem hormonális) kell megfontolni (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az EVOTAZ-zal interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Mivel az EVOTAZ atazanavir és kobicisztát hatóanyagot tartalmaz, az ezekkel a hatóanyagokkal külön-külön előforduló kölcsönhatások az EVOTAZ esetében is jelentkezhetnek.

A gyógyszerkölsönhatás összetett vagy ismeretlen mechanizmusai kizárják azt, hogy a ritonavir gyógyszerkölsönhatásai extrapolálhatók legyenek a kobicisztát bizonyos gyógyszerkölsönhatásaira. Az atazanavir és más gyógyszerek egyidejű alkalmazására vonatkozó ajánlások ezért eltérőek lehetnek attól függően, hogy az atazanavir hatását ritonavirral vagy kobicisztáttal növelik. A kobicisztáttal növelt hatású atazanavir érzékenyebb a CYP3A indukcióra (lásd 4.3 pont és a gyógyszerkölsönhatás táblázat). Óvatosan kell eljárni emellett az első kezelés alkalmával, ha a gyógyszerhatást növelő hatóanyagot ritonavirról kobicisztára váltják (lásd 4.4 pont).

Az atazanavir/kobicisztát-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

Az atazanavir a májban, a CYP3A4 által metabolizálódik.

A kobicisztát a CYP3A szubsztrátja, és kismértékben a CYP2D6 által metabolizálódik.

Együttadása ellenjavallt

Az EVOTAZ együttadása erős CYP3A-induktor gyógyszerekkel (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, apalutamid, enkorafenib, ivozidenib és közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) az atazanavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet (lásd 4.3 pont és 1. táblázat).

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása ritonavirt vagy kobicisztátot (a CYP3A erős inhibitorai) tartalmazó gyógyszerekkel, az atazanavir plazmakoncentrációjának emelkedését és hatásának fokozódását eredményezheti.

Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják a CYP3A-t, az atazanavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációjának növekedését eredményezheti. Néhány példa erre többek között az itakonazol, a ketokonazol és a vorikonazol (lásd 1. táblázat).

Az EVOTAZ együttadása olyan gyógyszerekkel, amelyek a CYP3A közepesen erős vagy gyenge induktora, az atazanavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti, amely a terápiás hatás csökkenéséhez és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet. Néhány példa erre többek között az etravirin, nevirapin, efavirenz, flutikazon és bozentán (lásd 1. táblázat).

Gyógyszerek, amelyeket az atazanavir/kobicisztát befolyásolhat

Az atazanavir a CYP3A4 és az UGT1A1 inhibitora. Az atazanavir a CYP2C8 gyenge vagy közepesen erős inhibitora. Az atazanavir *in vivo* nem indukálja a saját metabolizmusát, és nem fokozza a CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek biotranszformációját.

A kobicisztát gyenge CYP2D6-inhibitor és hatásmechanizmusa alapján erős CYP3A-inhibitor. A kobicisztát gátolja a p-glikoprotein (P-gp), a BCRP, a MATE1, az OATP1B1 és az OATP1B3 transzportereket.

A kobicisztát várhatóan nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vagy CYP2C19 izoenzimeket.

A kobicisztát várhatóan nem indukálja a CYP3A4 és P-gp enzimeket. A ritonavirtól eltérően a kobicisztát nem indukálja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeket.

Együttadása ellenjavallt

Olyan gyógyszerek együttadása az EVOTAZ-zal, amelyek a CYP3A szubsztrátjai és szűk terápiás indexszel rendelkeznek, és ahol az emelkedett plazmakoncentráció súlyos és/vagy életveszélyes eseményekhez vezetett, ellenjavallt. Ezek a gyógyszerek a következők: alfuzozin, amiodaron, asztemizol, bepridil, ciszaprid, kolhicin, dronedaron, ergot-származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin), lomitapid, lovasztatin, szájon át alkalmazott midazolám, pimoizid, kvetiapin, kinidin, lurazidon, szimvasztatin, szildenafil (pulmonalis artériás hipertónia kezelésére alkalmazva) avanafil, szisztémás lidokain, tikagrelor, terfenadin és triazolám.

A grazoprevir és az elbasvir megemelkedett plazmakoncentrációja és a grazoprevir koncentrációjának megemelésével összeköthető lehetséges GPT-szint-emelkedés miatt az EVOTAZ együttes alkalmazása grazoprevir tartalmú készítményekkel, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisú kombinációt is (krónikus hepatitis C kezelésére alkalmazott) ellenjavallt (lásd 4.3 pont és 1. táblázat). A glekaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, a GPT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt, az EVOTAZ együttes alkalmazása glekaprevir/pibrentaszvir fix dózisú kombinációval ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 és/vagy UGT1A1 által metabolizálódó gyógyszerek plazmakoncentrációjának növekedése várható EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás esetén. Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 és OATP1B3 transzporterek szubsztrátjai, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti (lásd 4.4 pont). Együttadása dabigatránnal, amely egy P-gp szubsztrát, ellenjavallt. Az EVOTAZ és a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, vagy CYP2C19 szubsztrátok között klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

Gyógyszerkölcsönhatás-táblázat

Az EVOTAZ és az egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az alábbi, 1. táblázat sorolja fel (az emelkedést „↑”, a csökkenést „↓”, a változatlan állapotot „↔” jelzi). Az 1. táblázatban szereplő ajánlások a hatásfokozó nélkül alkalmazott atazanavirral, a ritonavirral mint hatásfokozóval együtt adott atazanavirral, a kobicisztáttal elvégzett gyógyszerinterakciós vizsgálatokon, vagy az interakció súlyosságából, illetve a súlyos mellékhatások kialakulásának és az EVOTAZ terápiás hatáscsökkenésének lehetőségéből megjósolt kölcsönhatásokon alapulnak. Ahol rendelkezésre áll, a 90%-os konfidenciaintervallum (CI) zárójelben került feltüntetésre. Az 1. táblázatban bemutatott vizsgálatokat, ha megjegyzésként más nem szerepel, egészséges önkéntesekkel végezték.

1. táblázat: Az EVOTAZ és az egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HEPATITIS C ELLENES SZEREK		
Napi egyszeri 200 mg grazoprevir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	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%) A grazoprevir-koncentrációk nagymértékben megemelkedtek az atazanavirral/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor.	A grazoprevir várhatóan megemelkedett plazmakoncentrációja és a hozzá köthető lehetséges GPT-szint-emelkedés miatt az EVOTAZ egyidejű alkalmazása elbasvir/grazoprevir tartalmú készítményekkel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Napi egyszeri 50 mg elbasvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	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%) Az elbasvir-koncentrációk megemelkedtek az atazanavirral/ritonavirral történő egyidejű alkalmazáskor	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
400 mg szofoszbuvir /100 mg velpataszvir /100 mg voxilaprevir, egyszeri dózis* (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	szofoszbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) szofoszbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) velpataszvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) velpataszvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *A farmakokinetikai kölcsönhatás hiányának határértékei 70–143% Az atazanavir és ritonavir expozíciójára gyakorolt hatást még nem vizsgálták. Várt: ↔ atazanavir ↔ ritonavir Az atazanavir/ritonavir és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir kölcsönhatásának mechanizmusa az OATP1B-, P-gp- és CYP3A-gátlás.	Az EVOTAZ és voxilaprevir tartalmú készítmények egyidejű alkalmazása várhatóan növeli a voxilaprevir koncentrációját. Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása voxilaprevirt tartalmazó terápiával nem javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Napi egyszeri 300 mg glekaprevir/ 120 mg pibrentaszvir (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir*)	glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) glekaprevir C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) glekaprevir C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) pibrentaszvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) pibrentaszvir C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) pibrentaszvir C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) atazanavir C _{max} : ↔ 0% (↓10% ↑10%) atazanavir C _{min} : ↑16% (↑7% ↑25%) * Az atazanavir és ritonavir hatását a glekaprevir és a pibrentaszvir első dózisára jelentették.	A glekaprevir és pibrentaszvir jelentősen megemelkedett plazmakoncentrációja következtében, az GPT-szint-emelkedés kockázatának lehetséges fokozódása miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
RETROVÍRUS ELLENES SZEREK		
<i>Proteázgátlók:</i> Az EVOTAZ és egyéb proteázgátlók együttes alkalmazása nem javasolt, mert előfordulhat, hogy az együttladás nem biztosítana megfelelő proteázgátló expozíciót.		
indinavir	Az indinavir az UGT gátlása miatt indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemiát okozhat.	Az EVOTAZ és indinavir együttládása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<i>Nukleozid/nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i>		
Napi kétszeri 150 mg lamivudin + napi kétszeri 300 mg zidovudin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg a lamivudin és a zidovudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, amikor atazanavirral egyidejűleg alkalmazták.	Ezen adatok alapján, és mivel a kobicisztátnak várhatóan nincs jelentős hatása az NRTI-k farmakokinetikájára, az EVOTAZ és ezen gyógyszerek együttes alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna az együtt alkalmazott gyógyszerek expozíciója.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
200 mg didanozin (puffert tartalmazó tabletták) / 40 mg sztavudin, mindkettő egyszeri dózis (400 mg atazanavir, egyszeri dózis)	atazanavir, egyidejű alkalmazása ddI+d4T-vel (éhgyomorral) atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) atazanavir, 1 órával a ddI+d4T után adagolva (éhgyomorral) atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Az atazanavir-koncentrációja nagymértékben csökkent, amikor didanozinnal (puffert tartalmazó tabletták) és sztavudinnal egyidejűleg alkalmazták. A kölcsönhatás mechanizmusa az atazanavir csökkent oldhatósága megemelkedett pH-val, amely a didanozin puffert tartalmazó tablettákban jelen lévő antacidumnak tulajdonítható. Nem figyeltek meg a didanozin és a sztavudin koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.	A didanozint az EVOTAZ étellel történő bevitelét követően 2 óra múlva kell bevenni. Az EVOTAZ és a sztavudin egyidejű alkalmazásakor nem várható, hogy jelentősen megváltozna a sztavudin expozíciója.
400 mg egyszeri dózis didanozin (bélben oldódó kapszulák) (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	didanozin (étkezés közben) didanozin AUC ↓34% (↓40% ↓26%) didanozin C_{max} ↓36% (↓45% ↓26%) didanozin C_{min} ↑13% (↓9% ↑41%) Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, amikor bélben oldódó didanozinnal egyidejűleg alkalmazták, azonban étkezés közben történő alkalmazása csökkentette a didanozin koncentrációit.	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát (tenofovir DF) (napi egyszeri 400 mg atazanavir) 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát 245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű.	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%) A tenofovir-dizoproxil-fumarát és a kobicisztát egyidejű alkalmazása várhatóan megnöveli a tenofovir plazmakoncentrációját. tenofovir: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55% Az atazanavir és a tenofovir-dizoproxil-fumarát kölcsönhatásának mechanizmusa nem ismert.	A tenofovir-dizoproxil-fumarát csökkentheti az atazanavir AUC és C_{min} értékét. Ha tenofovir-dizoproxil-fumaráttal egyidejűleg alkalmazzák, akkor az EVOTAZ-t és a 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátot ajánlatos étkezés közben bevenni. Az atazanavir megemeli a tenofovir koncentrációját. A nagyobb koncentráció fokozhatja a tenofovirral összefüggő mellékhatások, így a veseproblémák előfordulását. A tenofovir-dizoproxilt kapó betegeknél monitorozni kell a tenofovirral összefüggő mellékhatásokat.
Napi egyszeri 10 mg tenofovir-alafenamid / napi egyszeri 200 mg emtricitabin (napi egyszeri 300 mg atazanavir napi egyszeri 150 mg kobicisztáttal)	tenofovir-alafenamid: AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%) tenofovir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254% ↑293%)	A tenofovir-alafenamid/emtricitabin és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása esetén a tenofovir-alafenamid/emtricitabin javasolt dózisa 10/200 mg naponta egyszer.
Napi egyszeri 10 mg tenofovir-alafenamid (napi egyszeri 300 mg atazanavir napi egyszeri 150 mg kobicisztáttal)	kobicisztát: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C_{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C_{min} ↑35% (↑21% ↑51%) A tenofovir-alafenamid és a kobicisztát egyidejű alkalmazása várhatóan megnöveli a tenofovir-alafenamid és a tenofovir plazmakoncentrációját. atazanavir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)	Az EVOTAZ és 25 mg tenofovir-alafenamid egyidejű alkalmazása nem ajánlott HBV-fertőzés kezelésére.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</i>		
Napi egyszeri 600 mg efavirenz (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	atazanavir atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) atazanavir C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) atazanavir C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	Az EVOTAZ efavirenzzel való egyidejű alkalmazása nem ajánlott. Az efavirenz csökkenti az atazanavir koncentrációját, és várhatóan a kobicisztát plazmakoncentrációját is. Ez az EVOTAZ terápiás hatásának elvesztését és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulását eredményezheti (lásd 4.4 pont).
600 mg efavirenz egyszeri dózis (napi egyszer 150 mg kobicisztát)	efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : Nincs meghatározva Az efavirenz és az atazanavir, illetve az efavirenz és a kobicisztát közötti kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 efavirenz általi indukciója.	
etravirin	Az etravirin és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti az atazanavir és a kobicisztát plazmakoncentrációját. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 etravirin általi indukciója.	Az EVOTAZ etravirinnel való egyidejű alkalmazása nem javasolt, mert a terápiás hatás elvesztését és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulását eredményezheti.
Naponta kétszer 200 mg nevirapin (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir) A vizsgálatokat HIV-fertőzött betegekkel végezték.	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%) A nevirapin és a kobicisztát egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a kobicisztát plazmakoncentrációját, miközben a nevirapin plazmakoncentrációja megnőhet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 nevirapin általi indukciója és a CYP3A4 atazanavir és kobicisztát általi gátlása.	Az EVOTAZ és a nevirapin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mert az EVOTAZ terápiás hatásának elvesztését és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulását eredményezheti. A nevirapin és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása várhatóan megnöveli a nevirapin plazmakoncentrációját, amely fokozza a nevirapinnal összefüggő toxicitás kockázatát (lásd 4.4 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
rilpivirin	Az EVOTAZ várhatóan megnöveli a rilpivirin plazmakoncentrációját. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A gátlása.	Az EVOTAZ és a rilpivirin alkalmazható egyidejűleg a dózis módosítása nélkül, mert a rilpivirin koncentráció várható növekedése nem tekinthető klinikailag relevánsnak.
<i>Integráz inhibitorok</i>		
dolutegravir	Az EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás várhatóan megnöveli a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir várhatóan nem befolyásolja az EVOTAZ farmakokinetikáját. A kölcsönhatás mechanizmusa az UGT1A1 enzim atazanavir általi gátlása.	Az EVOTAZ és a dolutegravir a dózis módosítása nélkül alkalmazható egyidejűleg.
Naponta kétszer 400 mg raltegravir (400 mg atazanavir)	raltegravir AUC ↑72% raltegravir C _{max} ↑53% raltegravir C _{12hr} ↑95% A mechanizmus az UGT1A1 atazanavir általi gátlása.	A raltegravir dózisának módosítása EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges.
<i>CCR5-antagonisták</i>		
maravirok	A maravirok a CYP3A szubsztrátja, és plazmakoncentrációja emelkedik erős CYP3A-gátlókkal való együttadása esetén. A maravirok várhatóan nincs hatással az atazanavir és a kobicisztát koncentrációjára. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	A maravirok és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása esetén a betegeknek napi kétszer 150 mg maravirokot kell kapniuk. A további részleteket lásd a maravirok alkalmazási előírásában.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIBIOTIKUMOK		
Napi kétszeri 500 mg klaritromicin (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	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%) A klaritromicin megemelheti az atazanavir és a kobicisztát koncentrációját. EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás esetén a klaritromicin expozíciója várhatóan megnő. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy kobicisztát és klaritromicin által történő gátlása.	Más antibiotikum alkalmazása mérlegelendő.
ANTIDIABETIKUMOK		
metformin	A kobicisztát reverzibilisen gátolja a MATE1-et, és a metformin koncentrációja megemelkedhet EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás esetén.	A beteg gondos ellenőrzése, és a metformin dózisának módosítása javasolt EVOTAZ-t szedő betegeknél.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
GOMBAELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
Napi egyszeri 200 mg ketokonazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást.	Óvatosság szükséges. Az EVOTAZ és ketokonazol vagy itrakonazol egyidejű alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre konkrét, adagolásra vonatkozó ajánlások. Ha egyidejű alkalmazás szükséges, a ketokonazol vagy az itrakonazol napi dózisa nem haladhatja meg a 200 mg-ot.
itrakonazol	Az itrakonazol, csakúgy, mint a ketokonazol, egy potens inhibitor, valamint a CYP3A4-enzim szubsztrátja is. A ketokonazol, itrakonazol és/vagy a kobicisztát koncentrációja megemelkedhet a ketokonazol vagy itrakonazol és EVOTAZ egyidejű alkalmazása esetén. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir, kobicisztát és ketokonazol vagy itrakonazol által történő gátlása.	
vorikonazol	Ismeretlen hatás	A vorikonazol nem adható együtt EVOTAZ-zal csak abban az esetben, ha az előny/kockázat értékelés indokolja a vorikonazol alkalmazását (lásd 4.4 pont). Az EVOTAZ-zal való együttadás esetén klinikai monitorozásra lehet szükség.
Napi egyszeri 200 mg flukonazol (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir)	A ritonavirrel kombinált atazanavir és flukonazol egyidejű alkalmazása nem módosította jelentősen az atazanavir és a flukonazol koncentrációit. A flukonazol koncentrációja megemelkedhet a kobicisztáttal való egyidejű alkalmazás esetén.	Az EVOTAZ-zal való együttadás esetén klinikai monitorozás ajánlott.
KÖSZVÉNYELLENES SZEREK		
kolhicin	A kolhicin plazmakoncentrációja megemelkedhet EVOTAZ-zal történő együttes alkalmazás során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ nem alkalmazható egyidejűleg kolhicinnel vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. A kolhicin javasolt adagolása EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás esetén, vese- vagy májkárosodásban nem szenvedő betegeknél: A kolhicin dózisének csökkentése vagy a kolhicin-kezelés abbahagyása javasolt a normális vese- vagy májműködésű betegeknél, ha EVOTAZ-kezelés szükséges.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
MYCOBAKTÉRIUM-ELLENES KÉSZÍTMÉNYEK		
rifabutin 150 mg hetente kétszer (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	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%)* *Napi egyszeri 150 mg rifabutin monoterápiával összehasonlítva. Az össz-rifabutin és 25-O-dezacetil-rifabutin AUC: ↑119% (↑78% ↑169%).	A rifabutin és EVOTAZ egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ha a kombináció szükséges, a rifabutin ajánlott dózisa hetente 3-szor 150 mg a beállítási napokon (pl. hétfő-szerda-péntek). A rifabutin-expozíció várható megnövekedése következtében a rifabutinhoz kapcsolódó mellékhatások, pl. a neutropenia és uveitis miatt fokozott ellenőrzés szükséges. A rifabutin dózis további heti 2-szer 150 mg-ra történő csökkentése javasolt a beállítási napokon azoknál a betegeknél, akik nem tolerálták a heti 3-szor 150 mg-os dózist. Figyelembe kell venni, hogy a rifabutin heti 2-szer 150 mg-os adagolása nem biztos, hogy lehetővé teszi a rifabutin optimális expozícióját, ami a rifamicin rezisztencia kialakulásához és a kezelés sikertelenségéhez vezethet. A HIV-fertőzött betegeknél kialakuló tuberculosis megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos útmutatást figyelembe kell venni.
rifabutin 150 mg másnaponta/elvitegravir 150 mg napi egyszer/kobicisztát 150 mg napi egyszer	kobicisztát: 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% A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	
rifampicin 600 mg napi egyszer (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	A rifampicin egy erős CYP3A4-induktor, és kimutatták, hogy az atazanavir AUC-értékének 72%-os csökkenését okozza, ami a virológiai válasz elmaradásához és rezisztencia kialakulásához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 rifampicin általi indukciója.	A rifampicin jelentősen csökkenti az atazanavir plazmakoncentrációját, amely az EVOTAZ terápiás hatásának csökkenéséhez és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet. A rifampicin és az EVOTAZ kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
SAVCSÖKKENTŐK		
<i>H₂-receptor-antagonisták</i>		
tenofovir nélkül		
Napi kétszeri 20 mg famotidin (napi egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir) HIV-fertőzött betegeknél	atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Tenofovirt nem szedő betegeknél az EVOTAZ-t naponta egyszer kell bevenni étkezés közben, H ₂ -receptor-antagonistával együtt és/vagy legalább 10 órával később annak dózisa után. A H ₂ -receptor-antagonista dózisa nem haladhatja meg a napi kétszer 20 mg famotidinnak megfelelő dózist.
Napi egyszer 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumaráttal		
Napi kétszeri 20 mg famotidin (napi egyszer 300 mg atazanavir/100 mg ritonavir/300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát, egyidejű alkalmazás)	atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) atazanavir C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) atazanavir C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Az interakció mechanizmusa az atazanavir oldhatóságának csökkenése, mivel a H ₂ -receptor-antagonisták megnövelik a pH-t a gyomorban.	A tenofovir-dizoproxil-fumarátot szedő betegeknél az EVOTAZ egyidejű alkalmazása H ₂ -receptor-antagonistákkal nem ajánlott.
<i>Protonpumpagátlók</i>		
Napi egyszeri 40 mg omeprazol (napi egyszeri 400 mg atazanavir, 2 órával az omeprazol után)	atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) atazanavir C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) atazanavir C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	A protonpumpagátlók együttes alkalmazása EVOTAZ-zal nem javasolt.
Napi egyszeri 40 mg omeprazol (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir, 2 órával az omeprazol után)	atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) atazanavir C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) atazanavir C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	
Napi egyszeri 20 mg omeprazol reggel (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir, 12 órával az omeprazol után)	atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) atazanavir C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) atazanavir C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Az interakció mechanizmusa az atazanavir oldhatóságának csökkenése, mivel a protonpumpagátlók megnövelik a pH-t a gyomorban.	

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Antacidumok</i>		
antacidumok és puffert tartalmazó gyógyszerek	Az atazanavir csökkent plazmakoncentrációja a megemelkedett gyomor pH következménye lehet, ha antacidumokat, beleértve a puffert tartalmazó gyógyszereket, adnak EVOTAZ mellett.	Az EVOTAZ-t az antacidumok vagy a puffert tartalmazó gyógyszerek alkalmazása előtt 2 órával vagy utána 1 órával kell bevenni.
ALFA-1-ADRENOCEPTOR-ANTAGONISTA		
alfuzozin	Megemelkedhet az alfuzozin koncentrációja, ami hypotóniához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ és az alfuzozin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTIKOAGULÁNSOK		
dabigatrán	A dabigatrán plazmaszintjét az EVOTAZ együttes alkalmazása megemelheti, hasonló hatásokkal, mint amiket más, erős P-gp gátlóknál figyeltek meg. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ és a dabigatrán egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
warfarin	Az EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás megnövelheti a warfarin plazmakoncentrációját. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás a warfarin fokozott expozíciója miatt súlyos és/vagy életveszélyes vérzést okozhat, és ezt nem vizsgálták. Az INR monitorozása javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
apixabán edoxabán rivaroxabán	Az EVOTAZ együttládása a direkt hatású orális antikoagulánsok (direct oral anticoagulant, DOAC) plazmakoncentrációjának növekedését eredményezheti, amely a vérzés kockázatának fokozódásához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és/vagy a P-gp kobicisztát által történő gátlása.	Az apixabán, edoxabán vagy rivaroxabán egyidejű alkalmazása EVOTAZ-zal nem javasolt.
THROMBOCYTAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓK		
tikagrelor	Az EVOTAZ és a tikagrelor egyidejű alkalmazása megemelheti a thrombocytaaggregáció-gátló hatóanyag koncentrációját. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A és/vagy a P-glikoprotein atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ és a tikagrelor egyidejű alkalmazása ellenjavallt. A CYP-gátlás vagy -indukció által nem befolyásolt más thrombocytaaggregáció-gátló (pl. prazugrel) alkalmazása javasolt (lásd 4.3 pont).
klopidogrel	Az EVOTAZ és a klopidogrel egyidejű alkalmazása a klopidogrel thrombocytaaggregáció-gátló hatásának csökkenéséhez vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ és a klopidogrel egyidejű alkalmazása ellenjavallt. A CYP-gátlás vagy -indukció által nem befolyásolt más thrombocytaaggregáció-gátló (pl. prazugrel) alkalmazása javasolt.
prazugrel	A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és/vagy kobicisztát által történő gátlása. A thrombocytaaggregáció-gátló hatás várhatóan megfelelő.	A prazugrel dózisának módosítása nem szükséges.
ANTIEPILEPTIKUMOK		
karbamazepin fenobarbitál fenitoin	Ezek az antiepileptikumok várhatóan csökkentik az atazanavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A antiepileptikum általi indukciója.	Az EVOTAZ és ezen antiepileptikumok együttládása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ANTIHIŠTAMINOK		
asztemizol terfenadin	Az EVOTAZ-t tilos olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és szűk a terápiás indexük.	Az EVOTAZ és az asztemizol és terfenadin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
DAGANATELLENES ÉS IMMUNSZUPPRESSZÍV SZEREK		
<i>Daganatellenes szerek</i>		
irinotekán	Az atazanavir gátolja az UGT-t és zavarhatja az irinotekán metabolizmusát, amely az irinotekán toxicitásának fokozódását eredményezheti.	Amennyiben az EVOTAZ-t irinotekánnal együttesen alkalmazzák, a betegeknél gondosan ellenőrizni kell az irinotekán okozta mellékhatásokat.
dazatinib nilotinib vinblasztin vinkrisztin	Ezen gyógyszerek koncentrációja megemelkedhet EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 kobicisztát általi gátlása.	Ezen gyógyszerek koncentrációja megemelkedhet EVOTAZ-zal való együttadás esetén, ami az ilyen daganatellenes készítmények esetében általában előforduló nemkívánatos események kialakulásának fokozódását eredményezheti.
apalutamid	Az atazanavir és a kobicisztát plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése lehetséges, ami az EVOTAZ virológiai válaszában elvesztését és az atazanavirral vagy más proteázgátlókkal szembeni lehetséges rezisztenciát eredményezhet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 apalutamid általi indukciója.	Az EVOTAZ és az apalutamid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
enkorafenib ivozidenib	Az EVOTAZ-ra adott virológiai válasz elvesztésének, rezisztencia kialakulásának lehetősége és súlyos mellékhatások, például a QT-intervallum meghosszabbodásának kockázata. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enkorafenib vagy ivozidenib általi indukciója.	Az EVOTAZ és az enkorafenib vagy ivozidenib egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Immunszuppresszív szerek</i>		
ciklosporin takrolimusz szirolimusz	Ezen immunszuppresszív szerek koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ együttes alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az immunszuppresszív szerek terápiás koncentrációjának gyakoribb monitorozása ajánlott EVOTAZ-zal való együttadás esetén.
ANTIPSZICHOTIKUMOK		
pimozid kvetiapin lurazidon	Ezen gyógyszerek koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ egyidejű alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	A pimozid, a kvetiapin vagy a lurazidon és az EVOTAZ kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
KARDIOVASZKULÁRIS KÉSZÍTMÉNYEK		
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
dizopiramid flekainid mexiletin propafenon	Ezen antiarrhythmias szerek koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ egyidejű alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az EVOTAZ-zal való együttadás súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatásokat eredményezhet. Az EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás esetén óvatosság szükséges, és javasolt ezen gyógyszerek terápiás koncentrációjának monitorozása.
amiodaron dronedaron kinidin szisztémás lidokain	Ezen antiarrhythmias szerek koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ egyidejű alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Az amiodaron, a dronedaron, a kinidin és a szisztémás lidokain szűk terápiás indexszel rendelkeznek, és egyidejű alkalmazásuk ellenjavallt a CYP3A EVOTAZ által történő potenciális gátlása miatt (lásd 4.3 pont).
digoxin (0,5 mg egyszeri dózis)/kobicisztát (150 mg többszöri dózis)	A digoxin plazmakoncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ egyidejű alkalmazása során. digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : nincs meghatározva. A kölcsönhatás mechanizmusa a P-gp kobicisztát által történő gátlása.	A digoxin csúcskoncentrációja kobicisztáttal való egyidejű alkalmazás esetén megnő. EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás során a digoxin dózisát megfelelően kell titrálni, és monitorozni kell a digoxin koncentrációját. Először mindig a legalacsonyabb digoxin dózist kell felírni.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Vérnyomáscsökkentők</i>		
metoprolol timolol	A béta-blokkolók koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ együttes alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP2D6 kobicisztát által történő gátlása.	EVOTAZ-zal való együttadás esetén klinikai monitorozás javasolt, és szükség lehet a béta-blokkoló dózisának csökkentésére.
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
bepriidil	Az EVOTAZ-t tilos olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és szűk a terápiás indexük.	Bepriidillel történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Napi egyszeri 180 mg diltiazem (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	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%) Nem figyeltek meg az atazanavir koncentrációira gyakorolt jelentős hatást. Az atazanavir monoterápiás alkalmazásához képest megnövekedett a maximális PR-távolság. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	A diltiazem és metabolitjának a dezacetil-diltiazemnek az expozíciója megnő, amikor a diltiazemet atazanavirral, az EVOTAZ egyik összetevőjével együtt alkalmazzák. A diltiazem dózisának 50%-os csökkentését kell mérlegelni, és EKG monitorozás ajánlott.
amlodipin felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Ezen kalciumcsatorna-blokkolók koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ-zal való együttes alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	Óvatosság szükséges. A kalciumcsatorna-blokkolók dózistitrálása mérlegelendő. EKG monitorozás javasolt. A terápiás hatás és a nemkívánatos események klinikai monitorozása javasolt ezen gyógyszerek és az EVOTAZ együttadása esetén.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>Endotelinreceptor-antagonisták</i>		
bozentán	A bozentán és a kobicisztát egyidejű alkalmazása a kobicisztát plazmakoncentrációjának csökkenéséhez vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 bozentán általi indukciója.	Az atazanavir plazmakoncentrációja a kobicisztát plazmakoncentráció-csökkenésén ek következtében ugyancsak lecsökkenhet, ami a terápiás hatás csökkenéséhez és rezisztencia kialakulásához vezethet. Egyidejű alkalmazásuk nem javasolt (lásd 4.4 pont).
gonadotropin-felszabadító hormon receptorának antagonistája (GnRH) elagolix	↓ atazanavir ↓ kobicisztát ↑ elagolix A kölcsönhatás mechanizmusa az elagolix-expozíció várható növekedése az atazanavir és/vagy a kobicisztát által okozott CYP3A4-gátlás miatt.	Az atazanavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációja csökkenhet, ha az elagolixot EVOTAZ-zal egyidejűleg alkalmazzák. A napi kétszer 200 mg elagolix és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása 1 hónapnál hosszabb ideig nem ajánlott, a mellékhatások, például a csontvesztés és a májtranszaminázszintek emelkedésének lehetséges kockázata miatt. A napi egyszer 150 mg elagolix és EVOTAZ egyidejű alkalmazását korlátozza 6 hónapra. Ezenkívül figyelemmel kell kísérni a virológiai válaszokat az atazanavir/kobicisztát-expozíció lehetséges csökkenése miatt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
KORTIKOSZTEROIDOK		
dexametazon és más kortikoszteroidok, amelyek a CYP3A révén metabolizálódnak	A CYP3A enzimet indukáló dexametazon vagy más kortikoszteroidok (valamennyi alkalmazási mód) egyidejű alkalmazása az EVOTAZ terápiás hatásának megszűnéséhez és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulásához vezethet. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 dexametazon által történő indukciója, valamint a CYP3A4 atazanavir és/vagy kobicisztát által történő gátlása.	A CYP3A enzim által metabolizált kortikoszteroidokkal történő együttadás, különösen hosszú távú alkalmazás esetén, növelheti a szisztémás kortikoszteroid-hatások, mint például a Cushing-szindróma és a mellékvesekéreg-szuppresszió kialakulásának kockázatát. Mérlegelni kell a kezelés lehetséges előnyeit a szisztémás kortikoszteroid-hatások kockázatával szemben. A CYP3A4-gátlásra érzékeny, bőrön keresztül alkalmazott kortikoszteroidokkal történő együttadás esetén a szisztémás felszívódást elősegítő feltételekre vagy alkalmazásokra vonatkozóan olvassa el a kortikoszteroid alkalmazási előírását.
kortikoszteroidok, amelyek elsősorban a CYP3A révén metabolizálódnak (ideértve a betametazont, budeszondezont, flutikazont, mometazont, prednizont, triamcinolont).	Az EVOTAZ bármely összetevőjével való kölcsönhatást nem tanulmányozták. Az említett gyógyszerek plazma koncentrációja emelkedhet, ha az EVOTAZ-zal együtt alkalmazzák, ami csökkent szérumszintű kortizol koncentrációt eredményez.	Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása a CYP3A által metabolizálódó kortikoszteroidokkal (például flutikazon-propionáttal vagy egyéb inhalációs vagy nazális kortikoszteroidokkal) fokozhatja a szisztémás kortikoszteroid hatás kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót. Nem javasolt az együttes alkalmazás CYP3A által metabolizálódó kortikoszteroidokkal, kivéve, ha a betegre gyakorolt előnyös hatás meghaladja a kockázatot, amely esetben a betegeket monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid-hatások. Mérlegelni kell az alternatív kortikoszteroidokat, amelyek kevésbé függenek a CYP3A metabolizmustól, például a beklometazon intranazális vagy inhalációs alkalmazása, különösen hosszú távú alkalmazás esetén.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
kináz-inhibitorok fosztamatinib	↑a fosztamatinib R406 aktív metabolitja A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enzim atazanavir és/vagy kobicisztát által történő gátlása.	A fosztamatinib és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása növelheti a fosztamatinib aktív metabolitjának, az R406-nak a plazmakoncentrációját. Monitorozza a beteg állapotát az R406-expozíció toxikus hatásainak észlelése érdekében, amelyek dóziszfüggő mellékhatásokat, például májtoxicitást és neutropeniát eredményeznek. A fosztamatinib dózisének csökkentése válhat szükségessé.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
<i>Egyéb antidepresszánsok</i>		
trazodon	A trazodon plazmakoncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ egyidejű alkalmazása során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	A trazodon és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása esetén a kombináció óvatosan alkalmazható, és mérlegelni kell a trazodon dózisének csökkentését.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ERECTILIS DYSFUNCTIONIO		
<i>PDE5-inhibitorok</i>		
szildenafil tadalafil vardeafil avanafil	A sildenafil, tadalafil és vardeafil metabolizmusában a CYP3A4 játszik szerepet. Az EVOTAZ-zal együtt adva a PDE5-inhibitor koncentrációja megemelkedhet és a PDE5-inhibitorral kapcsolatos nemkívánatos események előfordulása gyakoribb lehet, beleértve a vérnyomáscsökkenést, a látászavarokat és a priapizmust is. Ennek a kölcsönhatásnak a mechanizmusa a CYP3A4 enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	A betegeket figyelmeztetni kell ezekre a lehetséges mellékhatásokra, amennyiben erectilis dysfunctio kezelésére PDE5-inhibítort alkalmaznak az EVOTAZ alkalmazása mellett (lásd 4.4 pont). Az erectilis dysfunctio kezelése esetén, ha EVOTAZ-zal egyidejűleg adják, akkor a szildenafil javasolt fokozott körültekintéssel alkalmazni, 48 óránként 25 mg-ra csökkentett dózisban; a tadalafil óvatosan kell alkalmazni, 72 óránként 10 mg-ra csökkentett dózisban; a vardeafil óvatosan kell alkalmazni, 72 óránként, legfeljebb 2,5 mg-ra csökkentett dózisban. A mellékhatások fokozott monitorozása szükséges. Az avanafil és az EVOTAZ kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A sildenafil és az EVOTAZ egyidejű alkalmazására vonatkozó további információkat lásd a PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA-ra vonatkozó részben ebben a táblázatban.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű <i>(Hypericum perforatum)</i>	Az EVOTAZ közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítményekkel történő egyidejű alkalmazásakor az atazanavir és a kobicisztát plazmakoncentrációja várhatóan lényegesen csökken. Ez a hatás feltételezhetően a CYP3A4 indukcióján alapszik. Fennáll a terápiás hatás elvesztésének és az atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulásának a veszélye (lásd 4.3 pont).	Az EVOTAZ és közönséges orbáncfűvet tartalmazó készítmények együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
progesztin/ösztrogén	Az etinilösztradiol és a noretindron koncentrációja megemelkedik, amikor kombinált fogamzásgátló készítményt atazanavirral egyidejűleg adnak. A kölcsönhatás mechanizmusa a metabolizmus atazanavir általi gátlása. Az EVOTAZ-zal való egyidejű alkalmazás hatása a progesztinre és az ösztrogénre nem ismert.	Az EVOTAZ és a hormonális fogamzásgátlók együttadása kerülendő. Másik, nem hormonális, megbízható fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt.
drospirenon/etinilösztradiol 3 mg/0,02 mg egyszeri dózis (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát)	drospirenon AUC: ↑ 130% drospirenon C_{max}: ↔ drospirenon C_{min}: Nem értékelték. etinilösztradiol AUC: ↔ etinilösztradiol C_{max}: ↔ etinilösztradiol C_{min}: Nem értékelték.	A drospirenon plazmakoncentrációi megemelkednek a drospirenon/etinilösztradiol atazanavirral és kobicisztáttal történő egyidejű alkalmazását követően. A hyperkalaemia kialakulásának lehetősége miatt klinikai monitorozás javasolt, ha a drospirenon/etinilösztradiolt atazanavirral és kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazzák.
LIPIDSZINT-MÓDOSÍTÓ GYÓGYSZEREK		
lomitapid	A lomitapid egyidejű alkalmazását az EVOTAZ egyik összetevőjével sem vizsgálták. A lomitapid metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, és EVOTAZ-zal együtt alkalmazva a lomitapid koncentrációja megemelkedhet.	Fennáll a potenciális kockázata annak, hogy a transzamináz szintek jelentősen megemelkednek és fokozódik a hepatotoxicitás, amely a lomitapid emelkedett plazmakoncentrációjával áll összefüggésben. Az EVOTAZ és a lomitapid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
<i>HMG-CoA-reduktáz gátlók</i>		
szimvasztatin lovasztatin	A szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben CYP3A4-függő, EVOTAZ-zal egyidejűleg alkalmazva koncentrációjuk megemelkedhet.	Az EVOTAZ és a szimvasztatin vagy a lovasztatin egyidejű alkalmazása ellenjavallt a myopathia – beleértve a rhabdomyolysist is – megemelkedett kockázata miatt (lásd 4.3 pont).
10 mg atorvasztatin, egyszeri dózis (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát)	atorvasztatin AUC: ↑ 822% atorvasztatin C _{max} : ↑ 1785% atorvasztatin C _{min} : Nem értékelték. atazanavir AUC: ↓ 5% atazanavir C _{max} : ↓ 7% atazanavir C _{min} : ↓ 10%	Az atorvasztatin plazmakoncentrációi megemelkednek az atazanavirrel és kobicisztáttal történő egyidejű alkalmazása során. Az EVOTAZ atorvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt.
pravasztatin fluvasztatin pitavasztatin	Noha vizsgálatokat nem végeztek, fennáll a lehetősége annak, hogy proteáz inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazás esetén megnő a pravasztatin- vagy a fluvasztatin-expozíció. A pravasztatin nem a CYP3A4 által metabolizálódik. A fluvasztatin részben a CYP2C9 által metabolizálódik. A pitavasztatin plazmakoncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ egyidejű alkalmazása során.	Óvatosság szükséges.
rozuvasztatin (10 mg, egyszeri dózis) (napi egyszeri 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát)	rozuvasztatin AUC: ↑ 242% rozuvasztatin C _{max} : ↑ 958% rozuvasztatin C _{min} : Nem értékelték. atazanavir AUC: ↔ atazanavir C _{max} : ↔ atazanavir C _{min} : ↑ 6%	A rozuvasztatin plazmakoncentrációi megemelkednek az atazanavirrel és kobicisztáttal történő egyidejű alkalmazása során. Amikor az egyidejű alkalmazás szükséges, a rozuvasztatin napi dózisa nem haladhatja meg a 10 mg-ot, és a mellékhatások (pl. myopathia) klinikai monitorozása javasolt.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
szalmeterol	Az EVOTAZ egyidejű alkalmazása a szalmeterol koncentráció emelkedését és a szalmeterollal összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	EVOTAZ és szalmeterol egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).
ERGOT-SZÁRMAZÉKOK		
dihidroergotamin ergometrin ergotamin metilergonovin	Az EVOTAZ-t tilos olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és szűk a terápiás indexük.	Az EVOTAZ és ergot-származékok együttdadása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
NEUROLEPTIKUMOK		
perfenazin riszperidon tioridazin	Neuroleptikumok és EVOTAZ együttdadása a neuroleptikumok emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és/vagy a CYP2D6 atazanavir és/vagy kobicisztát által történő gátlása.	A CYP3A vagy CYP2D6 izoenzim útján metabolizálódó neuroleptikumok dózisának csökkentése válhat szükségessé EVOTAZ-zal való együttdadás esetén.

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
ÓPIÁTOK		
buprenorfin, naponta egyszer, stabil fenntartó dózis (napi egyszeri 300 mg atazanavir és napi egyszeri 100 mg ritonavir)	buprenorfin AUC ↑67% buprenorfin C_{max} ↑37% buprenorfin C_{min} ↑69% norbuprenorfin AUC ↑105% norbuprenorfin C_{max} ↑61% norbuprenorfin C_{min} ↑101% A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 és az UGT1A1-enzimek atazanavir általi gátlása. Az atazanavir koncentrációit nem befolyásolták jelentős mértékben.	Az együttes alkalmazás a szedáció és a kognitív hatások miatt klinikai megfigyelést igényel. Szükséges lehet a buprenorfin dózisének csökkentése.
buprenorfin/naloxon és kobicisztát kombináció	buprenorfin AUC: ↑35% buprenorfin C_{max}: ↔66% buprenorfin C_{min}: ↑66% naloxon AUC: ↓28% naloxon C_{max}: ↓28% A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 kobicisztát általi gátlása.	
metadon, stabil fenntartó dózis (napi egyszeri 400 mg atazanavir)	Nem figyeltek meg a metadon koncentrációira gyakorolt jelentős hatást, amikor atazanavirral egyidejűleg alkalmazták. Tekintettel arra, hogy a kobicisztát nem mutatott jelentős hatást a metadon koncentrációira, a metadon és az EVOTAZ egyidejű alkalmazása esetén kölcsönhatás nem várható.	Adagolás módosítás nem szükséges, ha a metadont EVOTAZ-zal egyidejűleg alkalmazzák.
PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA		
<i>PDE5-inhibitorok</i>		
szildenafil	Az EVOTAZ együttes adása a PDE5-inhibitor koncentráció emelkedését és a PDE5-inhibitorral összefüggő nemkívánatos események előfordulásának növekedését eredményezheti. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4-enzim atazanavir és kobicisztát által történő gátlása.	A sildenafil esetében nem határozták meg azt a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére való biztonságos és hatásos dózist, amely az EVOTAZ egyidejű alkalmazása esetén alkalmazható. A sildenafil ellenjavallt, ha a pulmonalis artériás hipertonia kezelésére alkalmazzák (lásd 4.3 pont).

Gyógyszerek terápiás terület szerinti felsorolása	Kölcsönhatás	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
SZEDATÍVUMOK/HIPNOTIKUMOK		
midazolám triazolám	A midazolámot és a triazolámot a CYP3A4 nagymértékben metabolizálja. Az EVOTAZ-zal történő együttes alkalmazásuk nagymértékben megemelheti ezen benzodiazepinek koncentrációját. Más CYP3A4-inhibitorok esetén megfigyelt adatok alapján a midazolám jelentősen magasabb plazmakoncentrációja várható, ha a midazolámot orálisan alkalmazzák. A parenterális midazolám egyéb proteáz inhibitorokkal történő egyidejű alkalmazásából származó adatok arra utalnak, hogy a midazolám plazmaszintje akár 3-4-szeresére emelkedhet.	Az EVOTAZ nem alkalmazható triazolámmal vagy orális midazolámmal (lásd 4.3 pont), de óvatosan kell eljárni az EVOTAZ és a parenterális midazolám egyidejű alkalmazásakor is. Amennyiben az EVOTAZ-t parenterális midazolámmal egyidejűleg alkalmazzák, azt intenzív osztályon vagy hasonló kórházi részlegen kell végezni, amely légzésdepresszió és/vagy elhúzódó szedáció esetén szoros klinikai megfigyelést és megfelelő orvosi ellátást biztosít. A midazolám adagolás módosítása megfontolandó, különösen akkor, ha egynél több midazolám dózis beadása szükséges.
bupiron klorazepát diazepám eszazolám flurazepám zolpidem	Ezen szedatívumok/hipnotikumok koncentrációja megemelkedhet az EVOTAZ-zal való együttes alkalmazás során. A kölcsönhatás mechanizmusa a CYP3A4 kobicisztát általi gátlása.	Ezen szedatívumok/hipnotikumok dózisének csökkentésére lehet szükség, és a koncentráció monitorozása javasolt.
A GASTROINTESTINALIS MOTILITÁSRA HATÓ SZEREK		
ciszaprid	Az EVOTAZ-t tilos olyan gyógyszerekkel kombinálni, amelyek a CYP3A4 szubsztrátjai, és szűk a terápiás indexük.	Az EVOTAZ és ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az EVOTAZ alkalmazása terhesség alatt nem javasolt, és terhes betegeknél nem kezdhető meg, más kezelés alkalmazása javasolt (lásd 4.2 és 4.4 pont). Ennek oka a jelentősen alacsonyabb kobicisztát-expozíció a második és harmadik trimeszterben a szülés utáni időszakhoz képest, és ennek következtében az egyidejűleg alkalmazott antiretrovirális szerek, köztük az atazanavir alacsonyabb expozíciója.

Az EVOTAZ-zal végzett állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont).

Szoptatás

Az EVOTAZ egyik hatóanyagát, az atazanavirt kimutatták a humán anyatejben. Nem ismert, hogy a kobicisztát/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben azt igazolták, hogy a kobicisztát/metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Mivel a HIV-fertőzés átvitelének kockázata és a súlyos mellékhatások előfordulásának lehetősége egyaránt fennáll a szoptatott csecsemőknél, a nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy ha EVOTAZ-t szednek, akkor ne szoptassanak.

Termékenység

Az EVOTAZ termékenységre gyakorolt hatását emberben nem vizsgálták. Patkányokon végzett, nem klinikai, termékenységi és korai magzati fejlődési vizsgálatok során az atazanavir megváltoztatta az oestrus ciklust, de nem befolyásolta a párosodást és a termékenységet (lásd 5.3 pont). A kobicisztát termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban emberekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. Az állatkísérletek nem mutatják a kobicisztát termékenységre gyakorolt káros hatásait.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az EVOTAZ kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Atazanavirt és kobicisztátot tartalmazó készítmények alkalmazását követően szédülés jelentkezhet (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az EVOTAZ biztonságossági profilja az atazanavirral, a kobicisztáttal vagy ritonavirral felerősített hatású atazanavirral végzett klinikai vizsgálatokból rendelkezésre álló adatokon és a forgalomba hozatalt követő információkon alapul.

Az EVOTAZ atazanavirt és kobicisztátot tartalmaz, és az egyes összetevőkkel összefüggésbe hozható mellékhatások várhatóak.

Egy III. fázisú (GS-US-216-0114) vizsgálatban a leggyakrabban jelentett mellékhatások a kobicisztáttal felerősített hatású atazanavirt kapó csoportban az emelkedett bilirubinszintekkel voltak összefüggésben (lásd 2. táblázat).

Két kontrollos klinikai vizsgálatban, amelyben a betegek atazanavirt kaptak önmagában (napi egyszer 400 mg) vagy ritonavirral (napi 100 mg) felerősített hatású atazanavirt kaptak (napi 300 mg), a leggyakrabban jelentett mellékhatások a hányinger, a hasmenés és a sárgaság voltak. Az esetek többségében a sárgaság a kezelés megkezdése után néhány nappal, illetve néhány hónappal jelentkezett (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő felügyelet során krónikus vesebetegségről számoltak be ritonavirral vagy ritonavir nélkül alkalmazott, atazanavirral kezelt HIV-fertőzött betegeknél (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatások
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	túlérzékenység
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	
gyakori	étvágnövekedés
nem gyakori	fogyás, hízás, anorexia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
gyakori	insomnia, szokatlan álmok
nem gyakori	depresszió, alvászavar, dezorientáció, szorongás
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
gyakori	fejfájás, szédülés, aluszékonyság, dysgeusia
nem gyakori	perifériás neuropathia, ájulás, amnesia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
nagyon gyakori	ocularis icterus
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
nem gyakori	torsades de pointes ^a
ritka	QTc-szakasz megnyúlása ^a , oedema, palpitatio
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	hypertonia
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	dyspnoe
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
nagyon gyakori	hányinger
gyakori	hányás, hasmenés, emésztési zavar, hasi fájdalom, haspuffadás, flatulencia, szájszárazság
nem gyakori	pancreatitis, gastritis, stomatitis aphthosa
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
nagyon gyakori	sárgaság
gyakori	hyperbilirubinaemia
nem gyakori	hepatitis, cholelithiasis ^a , cholestasis ^a
ritka	hepatosplenomegalia, cholecystitis ^a
<i>A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei</i>	
gyakori	kiütés
nem gyakori	pruritus, erythema multiforme ^{a,b} , toxikus bőrkiütések ^{a,b} , eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszer okozta kiütés (DRESS) szindróma ^{a,b} , angioedema ^a , urticaria, alopecia
ritka	Stevens-Johnson-szindróma ^{a,b} , vesiculobullosus kiütés, ekcéma, vasodilatatio
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
nem gyakori	myalgia, izomsorvadás, arthralgia
ritka	myopathia

Szervrendszer Gyakoriság	Mellékhatások
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	nephrolithiasis ^a , haematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitialis nephritis, krónikus vesebetegség ^a
ritka	vesetáji fájdalom
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
nem gyakori	gynaecomastia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	láz, asthenia, mellkasi fájdalom, rosszullét
ritka	járászavarok

^a Ezeket a mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő megfigyelések során azonosították, ugyanakkor a gyakoriságokat statisztikai számítás alapján becsülték meg, melyek randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokban és más, rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban atazanavir (ritonavirral vagy anélkül) expozíciónak kitett betegek összesített számán alapul (n = 2321).

^b A további részleteket lásd „A kiválasztott mellékhatások leírása” c. részben.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Immunreaktíválódási szindróma és autoimmun zavarok

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekre adott gyulladásos reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) szintén jelentettek, azonban a jelentkezésükig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegeknél. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Anyagcsere-paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Bőrkiütés és az azzal összefüggő szindrómák

A kiütések rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos maculo-papularis eruptiók, amelyek az atazanavirrel történő kezelés elkezdése utáni első 3 hétben jelentkeznek.

Stevens–Johnson-szindrómáról (SJS), erythema multiforméról, toxikus bőrkiütésekről és eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütésekről (DRESS-szindrómáról) számoltak be az atazanavir alkalmazásával összefüggésben (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A kobicisztát, az EVOTAZ egyik összetevője esetében kimutatták, hogy a kreatinin tubularis szekréciójának gátlása útján csökkenti a becsült kreatinin-clearance-t. Kizárólag a kobicisztát gátló hatása miatt a szérumban a kreatininszintben a kiindulási értékhez képest bekövetkező emelkedés általában nem haladja meg a 0,4 mg/dl-t.

A GS-US-216-0114 vizsgálatban a becsült kreatinin-clearance csökkenése a kobicisztát-kezelés kezdetén következett be, majd ezután stabilizálódott. A Cockcroft-Gault módszerrel meghatározott becsült glomerulus filtrációs rátában (eGFR) 144 hetes kezelés után bekövetkezett átlagos ($\pm$ SD) változás $-15,1 \pm 16,5$ ml/perc volt a kobicisztáttal megnövelt hatású atazanavirt, valamint emtricitabint és tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó fix dózisú kombinációt kapó csoportban, és

-8,0 ± 16,8 ml/perc volt a ritonavirral megnövelt hatású atazanavirt, valamint emtricitabint és tenofovir-dizoproxil-fumarátot tartalmazó fix dózisú kombinációt kapó csoportban.

Májra gyakorolt hatások

A GS-US-216-0114 számú vizsgálatban a 144 hetes kezelés alatt gyakori volt a hyperbilirubinaemia ($> 1 \times$ a normálérték felső határa [ULN]): 97,7% a kobicisztáttal megnövelt hatású atazanavir, valamint emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját kapó csoportban, és 97,4% a ritonavirral megnövelt hatású atazanavir, valamint emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációját kapó csoportban. Ugyanakkor a kobicisztáttal megnövelt hatású atazanavirt kapó csoportban a betegek nagyobb százalékánál fordult elő az összbilirubinszint $> 2 \times$ ULN emelkedése, mint a ritonavirral hatásnövelt atazanavirt kapó csoportban (88,0% vs. 80,9%). A vizsgálati készítmény alkalmazásának a bilirubinszinttel összefüggő nemkívánatos események miatti megszakításának aránya alacsony és hasonló volt mindkét csoportban (4,9% volt a kobicisztáttal hatásnövelt csoportban és 4,0% a ritonavirral hatásnövelt csoportban). Az alanin-aminotranszferáz, illetve az aszpartát aminotranszferáz szintjének $> 3 \times$ ULN emelkedését észlelték a betegek 12,8%-ánál a kobicisztáttal hatásnövelt csoportban, és a betegek 9,0%-ánál a ritonavirral hatásnövelt csoportban.

Laboratóriumi vizsgálati eredmények eltérései

Az egyik leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés azoknál a betegeknél, akik atazanavir és egy vagy több NRTI kombinációs kezelésében részesültek, az emelkedett összbilirubinszint volt, túlnyomórészt emelkedett indirekt [nem konjugált] bilirubin formájában (87% 1, 2, 3, vagy 4-es fokozat). 3-as vagy 4-es fokú összbilirubinszint emelkedést 37%-ban találtak (6% 4-es fokozat). Előzetes antiretrovirális kezelésben részesült betegeknél, akik a medián 95 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg atazanavirt és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 53%-ánál figyeltek meg 3–4-es fokú összbilirubinszint emelkedést. Előzetes kezelésben nem részesült betegeknél, akik a medián 96 hetes időtartam alatt naponta egyszer 300 mg atazanavirt és 100 mg ritonavirt kaptak, a betegek 48%-ánál figyeltek meg 3–4-es fokú összbilirubinszint emelkedést (lásd 4.4 pont).

További jelentős (3-as vagy 4-es fokú) laboratóriumi eltérések, amelyekről a betegek $\geq 2\%$ -ánál számoltak be atazanavir és egy vagy több NRTI kombinációját tartalmazó kezelés során: a szérum emelkedett kreatinkináz-szintje (7%), emelkedett alanin-aminotranszferáz/glutamát-piruvát transzamináz-szintje (GPT) (5%), alacsony fehérvérsejtszám (5%), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz/ glutamát-oxálacetát transzamináz-szint (GOT) (3%) és emelkedett lipáz-szint (3%).

Az atazanavirral kezelt betegek 2%-ánál fordult elő egyszerre 3–4-es fokú GOT/GPT és 3–4-es fokú összbilirubinszint emelkedés.

Gyermekek és serdülők

3 hónapos – <12 éves gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban 3 hónapos kortól 18 év alatti korig vettek részt gyermekkorú betegek, az atazanavirral végzett kezelés átlagos időtartama pedig 115 hét volt. Ezekben a vizsgálatokban a biztonságossági profil általában hasonló volt a felnőtteknél tapasztalttal. Tünetmentes elsőfokú (23%) és másodfokú (1%) atrioventricularis blokkot jelentettek a gyermekkorú betegeknél. A leggyakrabban jelentett laboratóriumi eltérés az atazanavir-kezelést kapó gyermekkorú betegeknél az összbilirubinszint emelkedése volt (a normálérték felső határának $\geq 2,6$ -szerese, 3–4 fokú), ami a betegek 45%-ánál fordult elő.

12 – <18 éves, 35 kg feletti testtömegű gyermekek és serdülők

A kobicisztáttal és két NRTI-vel együtt alkalmazott atazanavir biztonságosságát (N=14) HIV-1 fertőzött, virológiailag szuppresszált, 12 és < 18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták 48 héten keresztül egy nyílt klinikai vizsgálatban (GS-US-216-0128). Ebben a vizsgálatban az atazanavir és a kobicisztát biztonságossági profilja hasonló volt a felnőttekéhez.

Egyéb speciális betegcsoportok

Hepatitis B és/vagy hepatitis C vírusfertőzésben is szenvedő betegek

A hepatitis B és/vagy hepatitis C fertőzött betegek között nagyobb valószínűséggel fordult elő máj transzamináz-szint emelkedés a vizsgálat megkezdésekor, mint azoknál a betegeknél, akiknek nem volt krónikus vírusos hepatitis fertőzése. A bilirubinszint-emelkedés gyakoriságában nem figyeltek meg különbséget ezen betegek és a vírusos hepatitisben nem szenvedő személyek között. A hepatitis vagy a transzamináz emelkedésből adódó kezelések gyakorisága a fertőzött betegeknél hasonló volt az atazanavirrel, illetve az egyéb módon kezelt csoportban (lásd 4.4 pont).

Krónikus hepatitis B vagy hepatitis C társfertőzésben szenvedő betegek

A GS-US-216-0114-vizsgálatban a betegek 3,6%-a volt hepatitis B-vírus surface antigén pozitív, és 5,3%-a volt hepatitis C-vírus szeropozitív. Azoknak a betegeknél, akiknek jelentősen káros májfunkciós vizsgálati eredményük volt, általában káros volt a kiindulási transzamináz-értékük (GOT és GPT), alapbetegségként krónikus vagy akut hepatitis B- vagy C-társfertőzésük volt, egyidejűleg hepatotoxicus gyógyszereket szedtek (pl. izoniazid), vagy a kórelőzményükben alkoholizmus vagy alkohol abúzus szerepelt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az EVOTAZ akut túlادagolásával kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak.

Az EVOTAZ-nak nincs specifikus antidotuma. Az EVOTAZ túlادagolása esetén a betegeket a toxicitásra utaló tünetek megjelenése miatt megfigyelés alatt kell tartani. A kezelés általános szupportív terápia, így az élettani funkciók és az EKG ellenőrzése, valamint a beteg klinikai állapotának megfigyelése. Mivel az atazanavir és a kobicisztát nagymértékben a májban metabolizálódik, és nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízis útján jelentős mértékben el lehetne távolítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, HIV-fertőzés antivirális kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR15

Hatásmechanizmus

Az EVOTAZ az antivirális hatású atazanavir és a farmakokinetikai hatáserősítő kobicisztát fix dózisú kombinációja.

Atazanavir

Az atazanavir egy HIV-1 proteázinhibitor (PI) azapeptid. A vegyület szelektíven gátolja a vírus Gag-Pol proteinek vírusspecifikus feldolgozását a HIV-1-gyel fertőzött sejtekben, így megakadályozza az érett virionok kialakulását, és a további sejtek megfertőződését.

Kobicisztát

A kobicisztát a citokróm P450 enzimrendszer CYP3A alcsaládjának szelektív, a gyógyszer hatásmechanizmusán alapuló gátlója. A CYP3A-mediált metabolizmus kobicisztát általi gátlása

fokozza a CYP3A-szubsztrátok, így például az atazanavir szisztémás expozícióját, amelynek biohasznosulása korlátozott, és felezési idejét lerövidíti a CYP3A-függő metabolizmus.

In vitro vírusellenes aktivitás

Atazanavir

Az atazanavir HIV-1- (beleértve az összes vizsgált szubtypust [clade-ot]) és HIV-2-ellenes hatást mutat sejtkultúrában.

Kobicisztát

A kobicisztát nem rendelkezik vírusellenes aktivitással.

Farmakodinámiai hatások

A kobicisztát hatása az atazanavir farmakokinetikájára

Az EVOTAZ antiretrovirális hatása az atazanavir összetevőnek köszönhető. A kobicisztát atazanavirra kifejtett farmakokinetikai hatásnövelő aktivitását farmakokinetikai vizsgálatokban igazolták. Ezekben a farmakokinetikai vizsgálatokban a 300 mg atazanavir- és 150 mg kobicisztát-expozíció megfelelt annak a hatásnövelő aktivitásnak, amelyet a 100 mg ritonavir alkalmazása mellett figyeltek meg. Az EVOTAZ bioekvivalens a külön készítményként együtt adott napi egyszeri 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát alkalmazásával (lásd 5.2 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban nem kezelt, HIV-1-fertőzésben szenvedő betegek

Az atazanavir és kobicisztát kombináció biztonságosságát és hatásosságát HIV-1 fertőzött betegeknél a GS-US-216-0114 számú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték, amelyben olyan HIV-1-fertőzött betegek vettek részt, akiknek a vizsgálat kezdetén a becsült kreatinin-clearance-ük 70 ml/perc fölött volt, és korábban még nem részesültek kezelésben (n = 692).

A betegeket 1:1 arányban napi egyszeri 300 mg atazanavir és 150 mg kobicisztát- vagy napi egyszeri 300 mg atazanavir és 100 mg ritonavir-kezelésre randomizálták, amelyek mindegyikét egyetlen 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátot és 200 mg emtricitabin tartalmazó, fix dózisú kombinációt tartalmazó tablettá formájában adott háttérkezelés mellett alkalmazták. A randomizálás során a szűréskor meghatározott HIV-1 RNS-szint ($\leq 100\,000$ kópia/ml vagy $>100\,000$ kópia/ml) szerinti rétegzést végeztek. A virológiai válaszarányt mindkét kezelési karon értékelték; a virológiai válasz meghatározása a kimutathatatlan vírusterhelés (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml) elérése volt. A vizsgálat megkezdésekor ismert volt, hogy a vírusok érzékenyek az atazanavirra, emtricitabinra és tenofovir-dizoproxil-fumarátra.

A demográfiai és a kiindulási jellemzők hasonlóak voltak a kobicisztáttal kombinált atazanavir-csoportban és a ritonavirrel kombinált atazanavir-csoportban. A betegek medián életkora 36 év volt (tartomány: 19–70). A medián kiindulási plazma HIV-1 RNS $4,81 \log_{10}$ kópia/ml volt (tartomány: 3,21–6,44). A medián kiindulási CD4+ sejtszám a 352 sejt/mm^3 volt (tartomány: 1–1455) és 16,9%-uk CD4+ sejtszáma $\leq 200 \text{ sejt/mm}^3$ volt. Azoknak a betegeknek a százalékaránya, akiknél a kiindulási vírusterhelés $> 100\,000$ kópia/ml, 39,7% volt. A GS-US-216-0114-vizsgálatra vonatkozó, 48. heti és 144. heti terápiás eredményeket a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: A GS-US-216-0114 vizsgálatban alkalmazott randomizált kezelés virológiai eredménye a 48.^a és 144. héten^b

	48. hét		144. hét	
	Atazanavir és kobicisztát ^f (n=344)	Atazanavir és ritonavir ^f (n=348)	Atazanavir és kobicisztát ^f (n=344)	Atazanavir és ritonavir ^f (n=348)
Sikeres virológiai válasz HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	85%	87%	72%	74%
A kezelések közötti különbség	-2,2% (95%-os CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95%-os CI = -8,7%, 4,5%)	
Virológiai válasz hiánya^c	6%	4%	8%	5%
A 48. vagy a 144. heti intervallumra vonatkozóan nincsenek virológiai adatok	9%	9%	20%	21%
A vizsgálati készítmény abbahagyása nemkívánatos esemény vagy elhalálozás miatt ^d	6%	7%	11%	11%
A vizsgálati készítmény abbahagyása más okokból, és az utolsó rendelkezésre álló HIV-1 RNS érték < 50 kópia/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Hiányzó adatok az intervallum alatt, de a vizsgálati alany szedi a vizsgálati készítményt	0%	0%	< 1%	< 1%

^a A 48. heti intervallum a 309. és a 378. nap között van (a két szélső értéket is beleértve).

^b A 144. heti intervallum a 967. és a 1050. nap között van (a két szélső értéket is beleértve).

^c Idetartoznak azok a vizsgálati alanyok, akiknek a vírusterhelése a 48. vagy a 144. heti periódusban ≥ 50 kópia/ml volt, azok a vizsgálati alanyok, akik a hatásosság hiánya vagy csökkenése miatt abbahagyták a kezelést, illetve azok a vizsgálati alanyok, akik a nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve csökkenésén kívül egyéb okokból hagyták abba a kezelést, és a kilépés időpontjában a vírusterhelésük ≥ 50 kópia/ml volt.

^d Idetartoznak azok a vizsgálati alanyok, akik nemkívánatos esemény kialakulása vagy elhalálozás miatt abbahagyták a kezelést az 1. naptól az intervallum végéig bármikor, ha emiatt nem volt virológiai adat a kezelésre vonatkozóan a megadott intervallumon belül.

^e Idetartoznak azok a vizsgálati alanyok, akik nemkívánatos esemény kialakulásán, elhalálozáson vagy a hatásosság hiányán, illetve csökkenésén kívül egyéb okokból hagyták abba a kezelést, pl. visszavonták a beleegyezésüket, a követés során megszakadt velük a kapcsolat.

^f Plusz 200 mg emtricitabin és 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációjából álló háttérkezelés

Az atazanavir/kobicisztát, valamint az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációja az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-szint elérésében nem volt rosszabb hatású, mint az atazanavir/ritonavir, valamint az emtricitabin és tenofovir-dizoproxil-fumarát fix dózisú kombinációja.

A GS-US-216-0114 számú vizsgálatban a CD4+ sejtszám kiinduláshoz viszonyított átlagos növekedése a 48. és a 144. héten 213 és 310 sejt/mm³ volt a kobicisztáttal felerősített hatású atazanavirt kapó betegeknél, illetve 219 és 332 sejt/mm³ a ritonavirrel felerősített hatású atazanavirt kapó betegeknél.

Rezisztencia

Az EVOTAZ rezisztenciaprofilját az atazanavir határozza meg. A kobicisztátot a HIV rezisztencia mutációi nem érintik, mert nem rendelkezik antivirális aktivitással.

Atazanavir

Klinikai vizsgálatokban antiretrovirális kezelésben nem részesült, egyéb antiretrovirális terápia nélkül, atazanavirrel kezelt betegeknél az I50L szubsztitúció – néha az A71V változással kombinációban – az atazanavirra legjellemzőbb rezisztencia szubsztitúció. Az atazanavir rezisztencia-szintek a 3,5-szeres és 29-szeres tartomány között voltak más proteáz-gátlók iránti fenotípusos keresztrezisztenciára utaló jel nélkül. További információkért lásd a REYATAZ alkalmazási előírását.

Atazanavir és kobicisztát

A kobicisztáttal megnövelt hatású atazanavirral szembeni rezisztencia kialakulásával kapcsolatosan korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

A GS-US-216-0114 számú vizsgálatban 144 hétig 300 mg atazanavirt és 150 mg kobicisztátot kapó, a kezelésre nem reagáló vizsgálati alanyok elemzése során, a kiinduláskori és a kezelésre nem reagáló izolátum-párokról értékelhető genotípus adatok az ebben a csoportban észlelt mind a 21, sikertelen virológiai esetre vonatkozóan rendelkezésre álltak (6%, 21/344). A 21 vizsgálati alany közül 3-nál alakult ki emtricitabinnal kapcsolatos M184V szubsztitúciós rezisztencia. Egyik vizsgálati alanynál sem alakult ki tenofovirral kapcsolatos K65R vagy K70E szubsztitúciós rezisztencia, illetve bármilyen proteáz-inhibitorral kapcsolatos szubsztitúció okozta elsődleges rezisztencia. A 300 mg atazanavirt és 100 mg ritonavirt kapó csoportban a genotípus adatok mind a 19, sikertelen virológiai esetre (5%, 19/348) vonatkozóan rendelkezésre álltak. A 19 beteg közül 1-nél alakult ki emtricitabinnal kapcsolatos M184V szubsztitúciós rezisztencia, tenofovirral vagy proteáz-inhibitorral kapcsolatos szubsztitúciós rezisztencia nélkül.

Gyermekek és serdülők

3 hónapos – <12 éves, 35 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az EVOTAZ vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a HIV-1 fertőzés kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

12 – <18 éves, 35 kg feletti testtömegű gyermekek és serdülők

Az atazanavir plusz kobicisztát biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, II/III. fázisú, GS-US-216-0128 számú vizsgálatban értékelték HIV-1 fertőzött, virológiailag szuppresszált, 12 és < 18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akiknek becsült kreatinin-clearance-értéke a kiinduláskor ≥ 90 ml/perc volt. Tizennégy beteg kapott naponta egyszer 300 mg atazanavirt és naponta egyszer 150 mg kobicisztátot, amelyet két NRTI-t tartalmazó háttér kezelési renddel együtt alkalmaztak.

A betegek medián életkora 14 év volt (tartomány: 12–17); a betegek medián testtömege 52,7 kg volt (tartomány: 46,5–63,3); a betegek 71%-a férfi, 57%-a ázsiai, 29%-a fehér bőrű, 14%-a pedig fekete bőrű volt. A kiinduláskor a 14 beteg közül 13-nál a plazma HIV-1 RNS-értéke < 50 kópia/ml, 1 betegnél pedig a plazma HIV-1 RNS-értéke = 50 kópia/ml volt.

Az atazanavir+kobicisztát-kezelésben részesülő betegeknél a medián kiindulási CD4+ sejtszám 770 sejt/mm³ (tartomány: 486–1765), a CD4+% pedig 33% (tartomány: 23%–45%) volt. A 48. héten a betegek 93%-ánál (13/14) a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml maradt, és a kiindulási értékhez képest a CD4+ sejtszám és a CD4+% medián változása sorrendben -60 sejt/mm³, illetve -0,3% volt. A 14 betegből három beteg volt alkalmas a rezisztenciaelemzésre: Egy betegnél nem mutatkozott rezisztencia a proteáz vagy a reverz transzkriptáz esetében, 2 betegnél pedig az assay sikertelensége miatt hiányoztak az adatok.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy EVOTAZ tabletta bioekvivalens egy atazanavir kapszula (300 mg) plusz egy kobicisztát tabletta (150 mg) kombinációjával, egészséges vizsgálati alanyoknál könnyű étkezés mellett egyszeri, szájon át alkalmazott dózisban (n=62).

Az alábbi állítások a kobicisztáttal kombinációban alkalmazott atazanavir vagy az EVOTAZ egyes összetevőinek farmakokinetikai tulajdonságait tükrözik.

Felszívódás

Egy vizsgálatban, amelyben HIV fertőzött vizsgálati alanyokat (n=22) arra utasítottak, hogy naponta egyszer 300 mg atazanavirt és 150 mg kobicisztátot szedjenek étkezés közben, az atazanavir dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} -, AUC_{tau} - és C_{tau} -értéke (átlag $\pm$ SD) sorrendben $3,9 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$, $46,1 \pm 26,2$ $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$, illetve $0,80 \pm 0,72$ $\mu\text{g/ml}$ volt. Dinamikus egyensúlyi állapotban a kobicisztát C_{max} -, AUC_{tau} - és C_{tau} -értéke (átlag $\pm$ SD) sorrendben $1,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $11,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\times\text{hr/ml}$, illetve $0,05 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ volt (n = 22).

Az étel hatása

Egyszeri dózis EVOTAZ könnyű étellel történő bevételével (336 kcal, 5,1 g zsír, 9,3 g fehérje) az atazanavir C_{max} -értékének 42%-os növekedését, az AUC-értékének 28%-os növekedését, a kobicisztát C_{max} -értékének 31%-os növekedését és AUC-értékének 24%-os növekedését eredményezte az éhgyomri állapothoz képest. Az EVOTAZ egyszeri dózisának magas zsírtartalmú étellel történő bevételével (1038 kcal, 59 g zsír, 37 g fehérje) az atazanavir C_{max} -értékének 14%-os növekedését eredményezte az éhgyomri állapothoz képest, de az atazanavir AUC-értékét, illetve a kobicisztát expozícióját (C_{max} , AUC) nem módosította. Magas zsírtartalmú étel elfogyasztása után a 24 órás atazanavir-koncentráció körülbelül 23%-kal nőtt a késleltetett felszívódás következtében. A medián T_{max} 2,0-ről 3,5 órára nőtt. Nagy zsírtartalmú étel után a C_{max} és az AUC sorrendben 36%-kal és 25%-kal csökkent a könnyű étkezéshez képest. Ugyanakkor a 24 órás atazanavir-koncentráció hasonló volt, amikor az EVOTAZ-t könnyű étkezéssel vagy nagy zsírtartalmú étellel együtt adták. A biohasznosulás javítása érdekében az EVOTAZ-t étkezés közben kell bevenni.

Eloszlás

Atazanavir

Az atazanavir 100 és 10 000 ng/ml közötti koncentráció tartományban kb. 86%-ban kötődik a humán szérum proteinekhez. Az atazanavir mind az alfa-1-savas glikoproteinhez (AAG), mind az albuminhoz hasonló mértékben kötődik (89% és 86%, 1000 ng/ml koncentrációnál). Egy HIV-fertőzött betegeken végzett ismételt dózissú vizsgálatban, amelyben a kezelést napi egyszeri 400 mg atazanavirral végezték, könnyű étkezés mellett, 12 héten keresztül, az atazanavir kimutatható volt a cerebrospinalis folyadékban és az ondóban is.

Kobicisztát

A kobicisztát 97–98%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez, és a plazmában, illetve a vérben mérhető gyógyszerkoncentráció átlagos aránya 2 volt.

Biotranszformáció

Atazanavir

Emberben és *in vitro* humán máj mikroszómákon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az atazanavir metabolizmusát elsődlegesen a CYP3A4-izoenzim végzi oxidált metabolitokká. A metabolitok ezután az epébe választódnak ki szabad vagy glukuronidált metabolitok formájában. További kevésbé jelentős metabolizmus az N-dezalkilálás és a hidrolízis. Az atazanavir két, kevésbé jelentős, plazmában lévő metabolitját jellemezték. Egyik metabolit sem mutatott *in vitro* vírusellenes aktivitást.

Kobicisztát

A kobicisztát a CYP3A (nagyértékben) és a CYP2D6 (kismértékben) által mediált oxidáció útján metabolizálódik, és nem megy keresztül glükuronidáción. [¹⁴C]-kobicisztát orális alkalmazását követően a plazmában keringő radioaktivitás 99%-át a változatlan formában lévő kobicisztát tette ki. Metabolitjai alacsony koncentrációban megfigyelhetők a vizeletben és a székletben, és ezek nem járulnak hozzá a kobicisztát CYP3A-gátló aktivitásához.

Elimináció

Atazanavir

Egyszeri adag 400 mg [¹⁴C]-atazanavir bevétele után az összradioaktivitás 79%-a a székletben és 13%-a a vizeletben volt kimutatható. A gyógyszer változatlan formában széklettel és vizelettel ürülő mennyisége kb. 20% és 7% volt. A vizelettel változatlan formában történő kiválasztás átlagértéke 7% volt napi egyszeri, 800 mg gyógyszer 2 hetes adagolását követően. HIV-fertőzött felnőtt betegekben (n = 33, kombinált vizsgálatok során) az atazanavir átlagos féleletideje egy adagolási intervallumon belül 12 óra volt a dinamikus egyensúlyi állapotban, könnyű étkezés mellett, napi egyszeri 100 mg ritonavirrel kombinált 300 mg-os adag bevitelét követően.

Kobicisztát

[¹⁴C]-kobicisztát orális alkalmazását követően a dózis 86% és 8,2% százaléka nyerhető vissza a székletből, illetve a vizeletből. A kobicisztát medián terminális felezési ideje a plazmában a kobicisztát alkalmazását követően körülbelül 3–4 óra.

Linearitás/nem-linearitás

Atazanavir

Az atazanavir nem lineáris farmakokinetikát mutat; AUC és C_{max} értékei a napi egyszeri 200–800 mg dózistartományon belül a dózissal arányosnál nagyobb mértékű növekedést mutatnak.

Kobicisztát

A kobicisztát expozíciója nem lineáris, és az 50–400 mg-os dózistartományon belül a dózissal arányosnál nagyobb mértékű, ami megfelel a mechanizmusán alapuló CYP3A-gátló hatásának.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Atazanavir

Az egészséges egyékekben a gyógyszer adag kb. 7%-a ürült változatlan formában a veséken keresztül. Az atazanavir és kobicisztát kombinációjáról nincsenek farmakokinetikai adatok veseelégtelenségben szenvedő betegekben. Az atazanavir napi egyszer 400 mg többszörös dózisban történő alkalmazását vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő, felnőtt betegekben (n=20), beleértve azokat is, akik hemodialízisben részesültek. Habár ennek a vizsgálatnak voltak korlátai (pl. a nem kötött gyógyszerkoncentrációkat nem vizsgálták), az eredmények azt sugallják, hogy az atazanavir farmakokinetikai paraméterei a normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva a hemodialízisben részesülő betegekben 30–50%-kal csökkentek. A csökkenés mechanizmusa nem ismert (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kobicisztát

A kobicisztát farmakokinetikáját nem HIV-1-fertőzött, súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál vizsgálták (becsült kreatinin-clearance 30 ml/perc). A kobicisztát farmakokinetikájában nem figyeltek meg jelentős különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő és az egészséges vizsgálati alanyok között, ami összhangban van a kobicisztát alacsony vese-clearance-ével.

Májkárosodás

Atazanavir

Az atazanavir metabolizmusa és kiválasztása elsődlegesen a májban történik. A májkárosodásnak a kobicisztáttal adott atazanavir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az atazanavir

koncentrációja kobicisztáttal alkalmazva várhatóan emelkedik olyan betegekénél, akik májkárosodásban szenvednek (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kobicisztát

A kobicisztát metabolizmusa és eliminációja elsődlegesen a májban történik. A kobicisztát farmakokinetikáját HIV-1-gyel nem fertőzött, közepes fokú májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő vizsgálati alanyoknál vizsgálták. A kobicisztát farmakokinetikájában nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő, valamint az egészséges vizsgálati alanyok között. A súlyos májkárosodásnak (Child–Pugh C stádium) a kobicisztát farmakokinetikájára kifejtett hatását nem vizsgálták.

Időskorúak

Az önmagában vagy kombinációban alkalmazott atazanavir és kobicisztát farmakokinetikáját időskorú populációban (65 éves vagy annál idősebb betegekénél) nem értékelték.

Gyermekek és serdülők

3 hónapos – < 12 éves gyermekek és serdülők

Az atazanavir és kobicisztát kombináció farmakokinetikájával kapcsolatban 3 hónapos – < 12 éves gyermekgyógyászati gyermekek és serdülők esetében nem állnak rendelkezésre adatok.

12 – < 18 éves, 35 kg feletti testtömegű gyermekek és serdülők

A GS-US-216-0128 vizsgálatban a 12 – < 18 éves gyermekekénél és serdülőknél, akik a kobicisztáttal felerősített atazanavirt kaptak ($n = 14$), az atazanavir és a kobicisztát expozíciója (AUC_{tau} , C_{max} és $C_{\text{mélyponti}}$) magasabb volt (24% és 180% között), mint a felnőtteknél; a növekedés azonban nem tekinthető klinikailag jelentősnek, mivel a biztonságossági profilok hasonlóak voltak a felnőtt és a gyermekgyógyászati betegekénél.

Nem

Az atazanavir vagy a kobicisztát esetében nem találtak klinikailag releváns farmakokinetikai eltéréseket az egyes nemek között.

Rassz

Az atazanavir vagy a kobicisztát esetében nem találtak klinikailag releváns farmakokinetikai eltéréseket az egyes rasszok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az atazanavir és a kobicisztát patkányokon végzett, 3 hónapos, orális toxicitási vizsgálatában nem voltak megfigyelhető toxikológiai kölcsönhatások, mivel additív vagy szinergista toxicitást nem észleltek. Az egyes hatóanyagok profiljaival összevetve minden eredmény az atazanavirnak vagy a kobicisztátnak volt tulajdonítható.

Egy nyulakkal végzett *ex vivo* farmakológiai vizsgálatban szívizolátumokat kezeltek atazanavirral, kobicisztáttal vagy azok kombinációjával. Mindegyik önmagában alkalmazott hatóanyag hatással volt a balkamra kontraktilitására és a PR-intervallum megnyúlására a javasolt humán dózis (RHD) mellett létrejövő szabad atazanavir és kobicisztát koncentráció C_{max} legalább 35-szörösét meghaladó koncentrációk mellett. Kombinációban alkalmazva nem figyeltek meg egyértelmű additív vagy szinergista cardiovascularis hatást az RHD C_{max} mellett létrejövő szabad atazanavir és kobicisztát koncentráció legalább 2-szeresét meghaladó koncentrációk esetén.

Az alábbi információk az EVOTAZ egyes hatóanyagainak preklinikai biztonságossági eredményeire vonatkoznak.

Atazanavir

Egerekben, patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az atazanavirrel összefüggésbe hozható elváltozások általában a májra korlátozódtak, és rendszerint minimális vagy enyhe fokú szérumbilirubinszint- és májenzimszint-emelkedést, hepatocellularis vakuolizációt és hypertrophiát, és kizárólag nőstény egereknél egy-egy májsejt nekrozist találtak. Egereknél (hímek), patkányoknál és kutyáknál az atazanavir szisztémás hatásai olyan dózisoknál, amelyek májváltozásokat idéztek elő, hasonlóak voltak az emberben, napi egyszeri 400 mg dózis beadását követően megfigyelthez. A nőstény egereknél létrejövő egy-egy májsejtnekrózis olyan dózis mellett atazanavir-expozíció mellett alakult ki, amely 12-szeresen meghaladja a napi egyszeri 400 mg-os humán adag mellett expozíciót. A szérumbilirubin- és glükózszt szint minimálisan vagy enyhén emelkedett patkányokban, de egerekben és kutyákban nem.

In vitro vizsgálatokban a klónozott humán cardialis kálium-csatorna, a hERG a humán C_{max} értékénél mért szabad gyógyszerkoncentráció harmincszorosának megfelelő atazanavir koncentrációnál (30 μ M) 15%-kal gátlódott. Az atazanavir hasonló koncentrációja 13%-kal növelte meg az akciós potenciál időtartamát (APD₉₀) Purkinje rostokon nyulakban végzett vizsgálatban. EKG eltéréseket (sinus bradycardia, PR-intervallum megnyúlása, QT-intervallum megnyúlása, QRS-komplexum kiszélesedése) csak egy, kutyákon végzett, kezdeti, 2 hetes *per os* toxicitási vizsgálat során figyeltek meg. További 9 hónapos *per os* toxicitási vizsgálatokban nem tapasztaltak a gyógyszerrel kapcsolatos EKG eltéréseket. Ezen preklinikai adatok klinikai jelentősége nem ismert. A lehetséges, emberekben jelentkező kardiális hatásokat nem lehet kizárni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A PR-intervallum megnyúlásának lehetőségét figyelembe kell venni túladagolások esetén (lásd 4.9 pont).

Patkányokon végzett termékenységi és korai magzati fejlődési vizsgálatok során az atazanavir megváltoztatta az oestrus ciklust, de nem befolyásolta a párosodást és a termékenységet. Teratogén hatás sem patkányokban, sem nyulakban nem volt megfigyelhető olyan dózis alkalmazásakor, amely az anyára már toxikus volt. Vemhes nyulak halott vagy haldokló magzatainak a gyomor és a belek nagyfokú károsodását figyelték meg olyan dózisok esetén, amelyek 2–4-szeresen haladták meg a magzati fejlődési vizsgálatban alkalmazott maximális dózist. Patkányokban a pre- és postnatalis fejlődés vizsgálata során az atazanavir átmeneti súlycsökkenést okozott az utódoknál, ha az anya toxikus dózist kapott. Az atazanavir szisztémás expozíciója olyan dózisoknál, amely az anyánál toxicitást eredményezett, körülbelül megegyezett vagy kissé magasabb volt az embernél napi egyszeri 400 mg-os dózis alkalmazásakor megfigyelthez.

Az atazanavir az Ames tesztben negatív volt, de *in vitro* kromoszóma-rendellenességet okozott metabolikus aktiváció jelentében, illetve annak hiányában is. *In vivo* vizsgálatokban patkányokban az atazanavir nem okozott mikronucleusokat a csontvelőben, DNS-károsodást a duodenumban (comet assay), illetve soron kívüli DNS repair-t a májban figyeltek meg olyan plazma és szöveti koncentrációnál, amely meghaladta az *in vitro* clastogen dózist.

Egerekben és patkányokon végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok során a jóindulatú májadenómák előfordulásának növekedését figyelték meg kizárólag nőstény egerekben. A jóindulatú májadenóma gyakoribb előfordulása nőstény egerekben valószínűleg másodlagos volt a citotoxikus májkárosodás mellett, amely májsejtnekrózis formájában manifesztálódott, és úgy tartják, hogy a humán terápiában alkalmazott dózisoknál nincs jelentősége. Hím egereknél és patkányoknál nem volt karcinogén.

Az atazanavir egy *in vitro* irritációvizsgálat során a marhák corneájának homályosságát fokozta, ami jelzi, hogy szemmel történő közvetlen kontaktus esetén irritáló hatású lehet.

Kobicisztát

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre. Patkányok és nyulak fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálataik során nem figyeltek meg teratogén hatásokat. Patkányoknál a magzatok gerincoszlopának és

szegycsontjának csontosodását érintő elváltozásokat figyeltek meg jelentős anyai toxicitást előidéző dózis esetén.

Nyulakkal végzett *ex vivo* vizsgálatok és kutyákkal végzett *in vivo* vizsgálatok arra utalnak, hogy a kobicisztát esetében kismértékű a QT-intervallum megnyúlásának lehetősége, és kismértékű PR-intervallum megnyúlást és a balkamra funkció csökkenését okozhatja, a javasolt napi 150 mg dózis mellett létrejövő humán expozíció legalább 10-szeresét meghaladó átlagos koncentrációk mellett.

A kobicisztát patkányoknál végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatában az erre a fajra jellemző rákkeltő hatást figyeltek meg, amelyet emberre nézve nem tekintettek relevánsnak. Egy egereknél végzett karcinogenitási vizsgálat nem jelzett rákkeltő hatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mikrokristályos cellulóz (E460(i))
Kroszkarmellóz-nátrium (E468)
Karboximetil-keményítő-nátrium
Kroszpovidon (E1202)
Sztearinsav (E570)
Magnézium-sztearát (E470b)
Hidroxipropilcellulóz (E463)
Szilícium-dioxid (E551)

Filmbevonat

Hipromellóz (hidroxipropil-metil-cellulóz, E464)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Triacetin (E1518)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály gyermekbiztos záras polipropilén kupakkal. Minden tartály 30 db filmtablettát és egy szilikagél nedvszívó betétet tartalmaz.

A következő kiszerelések kerülnek forgalomba: 1 db 30 db filmtablettát tartalmazó tartály dobozban és 90 db filmtabletta (3 tartály 30–30 db filmtablettával) dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1025/001-002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. július 13.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. március 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ FELIRATA ÉS TARTÁLYCÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmtabletta
atazanavir/kobicisztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg atazanavir (szulfát formájában) és 150 mg kobicisztát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta
90 db (3 tartály 30–30) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP: {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1025/001 30 db filmdoboz
EU/1/15/1025/002 90 db (3 tartály 30–30) filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

evotaz

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmtabletta atazanavir/kobicisztát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EVOTAZ, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EVOTAZ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az EVOTAZ-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EVOTAZ-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az EVOTAZ, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az EVOTAZ két hatóanyagot tartalmaz:

- **az atazanavir egy vírusellenes (antiretrovirális) gyógyszer.** Az úgynevezett *proteázgátlók* csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek úgy befolyásolják a humán immunhiányvírus- (HIV) fertőzést, hogy gátolják egy, a HIV szaporodásához szükséges fehérje termelődését. Csökkenti a szervezetben a HIV mennyiségét, és ennek következtében erősíti az immunrendszert. Így az atazanavir csökkenti a HIV-fertőzéshez társuló betegségek kialakulásának kockázatát.
- **A kobicisztát egy erősítő (farmakokinetikai hatásfokozó) hatóanyag, amely az atazanavir hatását javítja.** A kobicisztát közvetlenül nem kezeli a HIV-fertőzést, csak megnöveli az atazanavir vérszintjét. Ezt úgy éri el, hogy lassítja az atazanavir lebontását, ami miatt az hosszabb ideig marad a szervezetben.

Az EVOTAZ felnőttek és (12 éves vagy annál idősebb, legalább 35 kg testtömegű) gyermekek és serdülők esetében alkalmazható, akik a szerzett immunhiányos betegséget (AIDS) okozó HIV-vírussal fertőzöttek. Ezt a gyógyszert egyéb HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, hogy segítse a HIV-fertőzés kezelését. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt, hogy az EVOTAZ mely gyógyszerekkel való kombinációja a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók az EVOTAZ szedése előtt

Ne szedje az EVOTAZ-t

- **ha allergiás** az atazanavirra, a kobicisztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- **ha közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenved.**
- **ha bármelyik gyógyszert szedi az alábbiak közül** (lásd még „Egyéb gyógyszerek és az EVOTAZ” című fejezetet):
rifampicin (tuberkulózis kezelésére alkalmazott antibiotikum);

- karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (epilepsziás görcsrohamok megelőzésére alkalmazzák);
- apalutamid, enkorafenib, ivozidenib (daganatos betegség kezelésére alkalmazzák)
- asztemizol vagy terfenadin (gyakran alkalmazzák allergia tüneteinek kezelésére, vény nélkül is kaphatók); ciszaprid (a gyomorsav nyelőcsőbe történő visszafolyásának kezelésére alkalmazzák, néha gyomorégésnek nevezik); pimozyd (skizofrénia, tudathasadás kezelésére alkalmazzák); amiodaron, dronedaron, kinidin, lidokain (injekció) vagy bepridil (szívritmuszavarok kezelésére alkalmazzák); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, ergometrin és metilergonovin (fejfájás kezelésére alkalmazzák); és alfuzozin (prosztata/dülmirigy-megnagyobbodás kezelésére alkalmazzák);
- kvetiapin (szkizofrénia, a bipoláris zavar és a major depressziós zavar kezelésére), lurazidon (szkizofrénia kezelésére);
- közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövény) tartalmazó gyógyszerek;
- triazolám és szájon át alkalmazandó (orális) midazolám (mely segít Önnek az alvásban és/vagy enyhíti szorongását);
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (a koleszterinszint csökkentésére alkalmazzák);
- avanafil (a merevedési zavar kezelésére alkalmazzák);
- kolhicin (a köszvény kezelésére alkalmazzák), ha vese- és/vagy májproblémái vannak;
- dabigatrán és tikagrelor (a vérrögzépződés megelőzésére és csökkentésére alkalmazzák);
- grazoprevir tartalmú készítmények, beleértve az elbasvir/grazoprevir fix dózisé kombinációt és a glekaprevir/pibrentasvir fix dózisé kombinációt is (krónikus hepatitisz C kezelésére alkalmazzák).

Ne szedje a szildenafil hatóanyagot EVOTAZ-zal együtt, ha a szildenafil a tüdő artériás magas vérnyomásának kezelésére (pulmonális artériás hipertónia) alkalmazzák. A szildenafil merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) kezelésére is alkalmazzák. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön a merevedési zavar kezelésére szildenafil szed.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik vonatkozik Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Egyes betegeknek rendkívüli odafigyelésre lesz szükségük az EVOTAZ szedése előtt vagy alatt. Az EVOTAZ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Az EVOTAZ nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel összefüggő egyéb betegségek továbbra is kialakulhatnak Önnél.

Tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha májbetegsége van,
- ha epeköre utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek Önnél (jobb oldali fájdalom). Atazanavirt, az EVOTAZ egyik összetevőjét szedő betegeknél epekő előfordulását jelentették.
- ha A vagy B típusú hemofíliája (vérzékenysége) van. Fokozott vérzést tapasztalhat.
- ha vesebetegsége van, vagy művesekezésre szorul. Atazanavirt, az EVOTAZ egyik összetevőjét szedő betegeknél vesekő előfordulását jelentették. Amennyiben vesekőre utaló panaszok vagy tünetek jelentkeznek Önnél (vesetáji fájdalom, vér a vizeletben, fájdalmas vizeletürítés), azonnal értesítse kezelőorvosát.
- ha terhesség megelőzése céljából fogamzásgátló tablettát szed. Ha jelenleg orális fogamzásgátlókat szed, vagy fogamzásgátló tapaszt alkalmaz a terhesség megelőzésére, akkor további vagy eltérő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (pl. óvszert).

Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben (AIDS) szenvedő betegeknél, akiknek a kórelőzményében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladásos jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetőleg azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben

esetlegesen lappangó, tünetmentes fertőzésekkel szemben. Amennyiben bármilyen, fertőzésre utaló tünetet észlel, azonnal értesítse kezelőorvosát. Az opportunista fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezői közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok alkalmazása, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük, jelezze kezelőorvosának.

Hiperbilirubinémia (normálisnál több epefesték a vérben) előfordult EVOTAZ-t szedő betegeknél. Ennek jelei lehetnek a bőr vagy a szem enyhén sárgás elszíneződése. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük, jelezze kezelőorvosának.

Az EVOTAZ-t szedő betegeknél súlyos bőrkiütésről, köztük Stevens–Johnson-szindrómáról számoltak be. Ha bőrkiütése alakul ki, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Az EVOTAZ hatással lehet az Ön veseműködésére.

Amennyiben szívverésének ritmusában változást észlel, kérjük, jelezze kezelőorvosának.

Gyermekek

12 évesnél fiatalabb vagy 35 kg alatti testtömegű gyermekeknek ez a gyógyszer nem adható, mert az EVOTAZ alkalmazását ebben a csoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az EVOTAZ

Az EVOTAZ nem szedhető együtt bizonyos gyógyszerekkel. Ezek a gyógyszerek a 2. pont elején, a „Ne szedje az EVOTAZ-t” című fejezetben vannak felsorolva.

Egyes gyógyszereket nem szedhet együtt az EVOTAZ-zal vagy szükség lehet az alkalmazásuk módosítására. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos az alábbiakat megemlíteni:

- ritonavirt vagy kobicisztátot tartalmazó gyógyszerek (hatásfokozó szerek);
- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek (pl. indinavir, didanozin, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamid, efavirenz, etravirin, nevirapin és maravirok);
- szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir (hepatitisz C kezelésére);
- szildenafil, vardenafil vagy tadalafil (férfiaknál impotencia [merevedési zavar] kezelésére alkalmazzák);
- ha Ön fogamzásgátló tablettát szed, további vagy eltérő fogamzásgátló módszert is alkalmaznia kell (pl. óvszert);
- minden gyógyszer, ami a gyomorsav termelődéssel kapcsolatos betegségek („gyomorégés”) kezelésére szolgál (pl. gyomorsavcsökkentők, H₂-blokkolók, például famotidin és protonpumpagátlók például omeprazol);
- dizopiramid, flekainid, mexiletin, propafenon, digoxin, bozentán, amlodipin, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil, diltiazem, metoprolol és timolol (vérnyomáscsökkentő, pulzuscsökkentő vagy szívritmusszabályozó gyógyszerek);
- atorvasztatin, pravasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin és rozuvasztatin (koleszterinszint-csökkentők);

- szalmeterol (asztma kezelésére alkalmazzák);
- ciklosporin, takrolimus és szilrolimus (a szervezet immunrendszerét gyengítő gyógyszerek);
- egyes antibiotikumok (rifabutin, klaritromicin);
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol és flukonazol (gombaellenes szerek);
- metformin (a II-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák);
- warfarin, apixabán, edoxabán, klopidoogrel és rivaroxabán (a vérrögzépződés csökkentésére alkalmazzák);
- irinotekán, dazatinib, nilotinib, vinblasztin és vinkrisztin (rosszindulatú betegségek kezelésére alkalmazzák);
- trazodon (a depresszió kezelésére);
- perfenazin, riszperidon, tioridazin, midazolám (injekcióban), buspiron, klorazepát, diazepam, esztazolám, flurazepam és zolpidem (idegrendszeri zavarok kezelésére alkalmazzák);
- buprenorfin (kábitószerfüggőség és fájdalom kezelésére alkalmazzák);
- elagolix (az endometriózis okozta fájdalom kezelésére alkalmazzák);
- fosztamatinib (azon felnőttek kezelésére alkalmazzák, akiknek alacsony a vérlemezkeszáma).

Fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha az alábbiakat alkalmazza: kortikoszteroidok, ideértve a dexametazont, betametazont, a budezonidot, a flutikazont, a mometazont, a prednizont és a triamcinolont. Ezeket a gyógyszereket allergia, asztma, gyulladásos bélbetegségek, a szemek, ízületek és izmok gyulladásos állapotai, valamint egyéb gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák. Ha más kezelésre nem lehet áttérni, a készítményt csak akkor alkalmazhatja, ha kezelőorvosa értékelte az Ön állapotát és a kezelés alatt folyamatosan figyelemmel kíséri a kortikoszteroidok által okozott mellékhatások esetleges kialakulását.

Terhesség és szoptatás

Az EVOTAZ nem alkalmazható terhesség alatt, mert a vérben lévő gyógyszer szint alacsonyabb lehet terhesség alatt, amely lehet, hogy már nem lesz elég magas ahhoz, hogy a HIV-fertőzést kezelje. Kezelőorvosa más gyógyszert írhat fel Önnek, ha EVOTAZ szedése alatt esik teherbe.

Az EVOTAZ egyik összetevője, az atazanavir kiválasztódik az anyatejbe. Nem ismert, hogy az EVOTAZ másik összetevője, a kobicisztát kiválasztódik-e az emberi anyatejbe, de állatoknál kimutatták, hogy kiválasztódik az anyatejbe. EVOTAZ-t szedő betegek nem szoptathatnak.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Egyes betegek az atazanavir vagy a kobicisztát, azaz az EVOTAZ hatóanyagainak szedése során szédülésről számoltak be. Ha úgy érzi, hogy szédül, vagy bizonytalanság érzete van, ne vezessen, ne használjon semmilyen szerszámot vagy ne üzemeltessen gépet, és azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával.

3. Hogyan kell szedni az EVOTAZ-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Így biztos lehet abban, hogy a gyógyszer teljes mértékben hatásos, és ezáltal csökkenti a HIV-vírus kezeléssel szembeni ellenállóképességének kialakulását.

Az EVOTAZ javasolt adagja felnőttek és (12 éves vagy annál idősebb, legalább 35 kg testtömegű) gyermekek és serdülők számára naponta egy tabletta száján át, étkezés közben, más HIV-fertőzés

elleni gyógyszerekkel kombinációban. A tabletta kellemetlen ízű, ezért a tablettát egészben kell lenyelni, ne törje össze vagy ne rágja szét a tablettákat. Ez segít abban, hogy a teljes adagot bevegye.

Ha az előírtnál több EVOTAZ-t vett be

Ha az előírtnál véletlenül több EVOTAZ-t vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy forduljon tanácsért a legközelebbi kórházhoz.

Ha elfelejtette bevenni az EVOTAZ-t

Amennyiben kihagyott egy EVOTAZ adagot és kevesebb mint 12 óra telt el a szokásos bevételi időpontjához képest, akkor vegye be azonnal étellel, majd vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Amennyiben kihagyott egy adagot és több mint 12 óra telt el az EVOTAZ szokásos bevételi időpontjához képest, akkor ne vegye be a kihagyott adagot. Várjon, és a következő adagot a szokásos időben vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot. Fontos, hogy ne hagyjon ki egyetlen adagot sem az EVOTAZ-ból vagy a többi HIV-elleni gyógyszeréből.

Ha idő előtt abbahagyja az EVOTAZ szedését

Ne hagyja abba az EVOTAZ szedését, mielőtt ezt megbeszélné kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha egészségi állapotában bármilyen szokatlan változást észlel.

Az EVOTAZ szedése mellett a következő mellékhatások fordulhatnak elő.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- a bőr vagy a szem fehér részének sárgasága;
- hányinger.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- emelkedett bilirubinszint a vérben;
- hányás, hasmenés, hasi fájdalom, emésztési zavar, puffadás, szélgörcs (fokozott bélgázképződés);
- fejfájás, szédülés;
- nagyfokú fáradtság;
- megnövekedett étvágy, ízérzékelési zavar, szájszárazság;
- álmatlanság, szokatlan álmok, aluszékonyság;
- kiütés.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- életveszélyes szívritmuszavar (torsade de pointes);
- allergiás reakció (túlérzékenység);
- májgyulladás;
- hasnyálmirigy-gyulladás, gyomorhurut;
- allergiás reakciók, például kiütés, magas láz, emelkedett májenzimszintek a vérvizsgálatok során, bizonyos típusú fehérvérsejtek számának növekedése (eozinofília) és/vagy nyirokcsomó-megnagyobbodás (lásd 2. pont);
- a bőr és más szövetek, leggyakrabban az ajkak és a szemek súlyos duzzanata;
- ájulás, magas vérnyomás;
- mellkasi fájdalom, általános rossz közérzet, láz;
- nehézlégzés;

- vesekövesség, vesegyulladás, vér a vizeletben, emelkedett fehérjeszint a vizeletben, gyakori vizeletürítés, krónikus vesebetegség (milyen jól működnek a veséi);
- epekövesség;
- izomsorvadás, ízületi fájdalom, izomfájdalom;
- az emlő megnagyobbodása férfiaknál;
- depresszió, szorongás, alvászavar;
- szokatlan fáradtság vagy gyengeség;
- étvágytalanság, testsúlycsökkenés, testsúlynövekedés;
- tájékozódási zavar, feledékenység;
- a karokban és lábakban jelentkező zsibbadás, gyengeség, tűszúrásérzés vagy fájdalom;
- szájnyálkahártya-fekély és ajakherpesz;
- viszkető kiütés, szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása, viszketés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- allergiás reakciók, így súlyos bőrkiütés, magas láz és nyirokcsomó-megnagyobbodás (Stevens–Johnson-szindróma lásd 2. pont);
- szapora vagy szabálytalan szívverés (QTc-szakasz megnyúlása);
- a máj és a lép megnagyobbodása;
- epehólyag-gyulladás;
- vesetáji fájdalom;
- duzzanat;
- látható folyadékfelhalmozódás a bőr alatt, bőrkiütés, értágulat;
- szokatlan módon történő járás;
- nem mozgással összefüggő izomfájdalom, az izmok nyomásérzékenysége és gyengesége.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az EVOTAZ-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az EVOTAZ?

- A készítmény hatóanyagai az atazanavir és a kobicisztát. 300 mg atazanavirt (szulfát formájában) és 150 mg kobicisztátot tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460(i)), kroszkarmellóz-nátrium (E468), karboximetil-keményítő-nátrium, kroszpovidon (E1202), sztearinsav (E570), magnézium-sztearát (E470b), hidroxipropil-cellulóz (E463), szilícium-dioxid (E551).
Filmbevonat: hipromellóz (hidroxipropil-metil-cellulóz, E464), titán-dioxid (E171), talkum (E553b), triacetin (E1518), vörös vas-oxid (E172).

Milyen az EVOTAZ külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az EVOTAZ rózsaszín, ovális, mindkét oldalán domború, megközelítőleg 19 mm × 10,4 mm méretű filmbevonatú tablettá, az egyik oldalán „3641” mélynyomású jelzéssel, a másik oldala sima.

Az EVOTAZ filmtabletta 30 tablettát tartalmazó tartályokban kerül forgalomba. A következő kiszerelések kerülnek forgalomba: 1 db 30 filmtablettát tartalmazó tartály dobozban és 90 filmtabletta (3 tartály 30–30 db filmtablettával) dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.