

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVOTAZ 300 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra atazanaviro sulfato, atitinkančio 300 mg atazanaviro, ir 150 mg kobicistato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Rausva, ovali, abipus išgaubta, plėvele dengta tabletė, kurios apytiksliai išmatavimai yra 19 mm x 10,4 mm, vienoje pusėje įspausta „3641“, kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EVOTAZ vartojama kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir vyresniems, sveriantiems mažiausiai 35 kg) gydyti, jei nėra žinomų mutacijų, susijusių su atsparumu atazanavirui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą šiuo vaistiniu preparatu turi pradėti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama EVOTAZ dozė suaugusiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir vyresniems, sveriantiems mažiausiai 35 kg) yra viena tabletė, geriama kartą per parą valgio metu (žr. 5.2 skyrių).

Patarimas praleidus dozę

Jei EVOTAZ dozės praleidimas pastebimas 12 valandų laikotarpiu nuo įprastinio vartojimo laiko, pacientui reikia nurodyti išgerti paskirtą EVOTAZ dozę valgio metu kiek įmanoma greičiau. Jei dozės praleidimas pastebimas praėjus daugiau kaip 12 valandų nuo įprastinio vartojimo laiko, praleistosios dozės vartoti negalima, pacientas vaistinio preparato vartojimą turi atnaujinti pagal įprastą dozavimo grafiką.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Per inkstus eliminuojama labai nedaug kobicistato ir atazanaviro, todėl pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių atsargumo priemonių ar EVOTAZ dozės koregavimo nereikia.

EVOTAZ nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekamos hemodializės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nustatyta, kad kobicistatas mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą, kadangi slopina kreatinino sekreciją kanalėliuose, tačiau tikroji inkstų glomerulų funkcija nepakinta. EVOTAZ negalima pradėti vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 70 ml/min., jei bet kurio kartu

vartojamo vaistinio preparato (pvz., emtricitabino, lamivudino, tenofoviro dizoproksilio ar adefoviro) dozę reikia koreguoti remiantis kreatinino klirensu (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetinių duomenų, susijusių su EVOTAZ vartojimu pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

Atazanavirą ir kobicistatą metabolizuoja kepenų sistema. Atazanaviro būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas (A klasės pagal Child–Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas. Vis dėlto atazanaviro negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (B klasės pagal Child–Pugh) ar sunkus (C klasės pagal Child–Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas. Jei yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, kobicistato dozės koreguoti nereikia. Kobicistato tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta, todėl jiems kobicistato vartoti nerekomenduojama.

EVOTAZ būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas. EVOTAZ negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikai nuo gimimo iki 3 mėnesių

EVOTAZ negalima vartoti jaunesniems kaip 3 mėnesių vaikams dėl su saugumu susijusių priežasčių, ypač atsižvelgiant į galimą branduolių geltos pasireiškimo riziką, susijusią su vaistinio preparato sudedamąja medžiaga atazanaviru.

Vaikai nuo 3 mėnesių ir jaunesni nei 12 metų arba sveriantys mažiau nei 35 kg

EVOTAZ saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 12 metų arba sveriantiems mažiau nei 35 kg, neištirtas. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Gydymas EVOTAZ nėštumo metu sukelia atazanaviro ekspozicijos sumažėjimą. Todėl nėštumo metu gydymo EVOTAZ pradėti negalima ir moteriai, kuri gydymo EVOTAZ metu tapo nėščia, turi būti skiriamas kitas alternatyvus gydymas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Vartojimo metodas

EVOTAZ reikia vartoti per burną valgio metu (žr. 5.2 skyrių). Plėvele dengtą tabletę reikia nuryti nepažeistą, jos negalima kramtyti, laužyti, pjaustyti arba smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

EVOTAZ vartojimas su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs citochromo P450 izoformos CYP3A4 inhibitoriai, kadangi gali išnykti gydomasis poveikis ir pasireikšti atsparumas (žr. 4.5 skyrių); negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais (sąrašas nėra baigtinis):

- karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu (vaistiniais preparatais nuo epilepsijos);
- paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatais (augaliniais preparatais);
- rifampicinu (antimikobakteriniu preparatu);
- apalutamidu, enkorafenibu, ivosidenibu (antineoplastiniais preparatais).

EVOTAZ vartojimas su toliau išvardytais vaistiniais preparatais, kadangi gali pasireikšti sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrių); negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais (sąrašas nėra baigtinis):

- kolchicinu (vaistiniu preparatu nuo podagros), jei jo vartoja pacientas, kurio inkstų ir (arba) kepenų funkcija yra sutrikusi (žr. 4.5 skyrių);
- sildenafiliu, jei jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (apie vartojimą su EVOTAZ, jei gydomas erekcijos sutrikimas, žr. 4.5 ir 4.4 skyrius), avanafilium (FDE5 inhibitoriais);
- dabigatranu (antikoaguliantu);
- simvastatinu ir lovastatinu (HMG-KoA reduktazės inhibitoriais) (žr. 4.5 skyrių);
- lomitapidu (lipidus modifikuojančia medžiaga);
- grazopreviro turinčiais vaistiniais preparatais, įskaitant elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių deriniais (vartotus lėtinio hepatito C infekcijos gydymui) (žr. skyrių 4.5);
- glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais (žr. skyrių 4.5)
- CYP3A4 ar UDP-gliukuroniltransferazės izoformos UGT1A1 substratais, jei terapinis indeksas yra siauras; negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais (sąrašas nėra baigtinis):
 - alfuzosinu (alfa 1-adrenoreceptorių antagonistu);
 - amjodaronu, bepridiliu, dronedaronu, chinidinu, sisteminio poveikio lidokainu (vaistiniais preparatais nuo širdies ritmo sutrikimų ar krūtinės anginos);
 - astemizolu, terfenadinu (antihistamininiais preparatais);
 - cisapridu (virškinimo trakto peristaltiką veikiančiu preparatu);
 - skalsių dariniais (pvz., dihidroergotaminu, ergometrinu, ergotaminu, metilergonovinu);
 - pimozidu, kvetiapiu, lurazidonu (antipsichoziniais preparatais/neuroleptikais) (žr. 4.5 skyrių)
 - tikagreloru (trombocitų agregacijos inhibitoriumi);
 - geriamaisiais triazolamu, midazolamu (raminamaisiais/migdomaisiais preparatais) (atsargumo priemonės, susijusios su parenterinio midazolamo vartojimu, nurodytos 4.5 skyriuje).

Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientų gydymo EVOTAZ pasirinkimas turi būti paremtas individualiais viruso atsparumo tyrimais ir paciento gydymo istorija (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas

Parodyta, kad gydant 300/140 mg atazanaviru/kobicistatu antro ir trečio trimestro metu būna maža atazanaviro ekspozicija. Kobicistato lygis sumažėja ir gali nesuteikti reikiamo sustiprinimo. Ženkliai sumažėjusi atazanaviro ekspozicija gali sukelti virusologinę nesėkmę ir motinos ŽIV infekcijos perdavimo kūdikiui rizikos padidėjimą. Todėl nėštumo metu gydymo EVOTAZ pradėti negalima ir moteriai, kuri gydymo EVOTAZ metu tapo nėščia, turi būti skiriamas kitas alternatyvus gydymas (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius).

Pacientai, kuriems yra ir kitų sutrikimų

Kepenų funkcijos sutrikimas

EVOTAZ negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. EVOTAZ būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Atazanaviras

Atazanaviras visų pirma metabolizuojamas kepenyse. Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, buvo stebima padidėjusi jo koncentracija kraujo plazmoje (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Atazanaviro saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatyti pacientams, kuriems buvo reikšmingas kepenų sutrikimas. Pacientams, sergantiems lėtinio B arba C hepatitu ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, padidėja sunkių ir potencialiai mirtinų kepenų

nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Tuo atveju, kai tuo pat metu reikia gydyti antivirusiniais vaistiniais preparatais nuo hepatito B arba C, prašytume peržiūrėti atitinkamas tų vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukas.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatytas kepenų funkcijos sutrikimas ar yra lėtinis aktyvus hepatitas, sudėtinio antiretrovirusinio gydymo metu padažnėja kepenų funkcijos sutrikimų, todėl jie turi stebimi, remiantis įprastine praktika. Jeigu tokiems pacientams atsiranda kepenų ligos sunkėjimo požymių, reikia spręsti, ar laikinai nutraukti gydymą, ar jį visiškai nutraukti.

Kobicistatas

Kobicistato tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal Child-Pugh), neatlikta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

EVOTAZ nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems atliekamos hemodializės (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Poveikis apskaičiuotajam kreatinino klirensui

Nustatyta, kad kobicistatas mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą, kadangi slopina kreatinino sekreciją kanalėliuose. Į tokį poveikį kreatinino kiekiui serume, dėl kurio sumažėja apskaičiuotasis kreatinino klirensas, reikia atsižvelgti, jei EVOTAZ gydomi pacientai, kuriems apskaičiuotasis kreatinino klirensas yra naudojamas vertinant su klinikinės būklės kontrole susijusius aspektus, įskaitant kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės koregavimą. Daugiau informacijos pateikiama kobicistato Preparato charakteristikų santraukoje.

EVOTAZ negalima pradėti vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 70 ml/min., jei vieno ar daugiau vartojamų vaistinių preparatų (pvz., emtricitabino, lamivudino, tenofoviro dizoproksilio ar adefoviro; žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius) dozę reikia koreguoti remiantis kreatinino klirensu.

Didelė dalis atazanaviro ir kobicistato prisijungia prie plazmos baltymų, todėl nėra tikėtina, kad jie reikšmingais kiekiais būtų šalinami iš organizmo taikant hemodializę ar peritoninę dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nuspręsti, ar tenofoviro dizoproksilio vartojimas kartu su kobicistatu yra susijęs su didesne inkstų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika, palyginti su esančia taikant gydymo schemas, kai tenofoviro dizoproksilio vartojama be kobicistato.

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinių tyrimų metu vartojant sudedamosios EVOTAZ medžiagos atazanaviro buvo pastebėtas nuo dozės priklausomas besimptomis PR intervalo pailgėjimas. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kartu skiriant vaistinių preparatų, pailginančių PR intervalą. Pacientams, kuriems jau yra širdies laidumo sutrikimų (antrojo ar didesnio laipsnio atrioventrikulinė blokada arba sudėtinė Hiso pluošto kojųčių blokada), EVOTAZ reikia vartoti atsargiai ir tik tada, jeigu laukiama nauda yra didesnė negu keliama rizika (žr. 5.1 skyrių). Ypač atsargiai EVOTAZ reikia skirti su kartu su vaistiniais preparatais, galinčiais pailginti QT intervalą ir (arba) pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių (bradikardija, įgimtas pailgėjęs QT intervalas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Hemofilija sergantys pacientai

Gauta pranešimų apie padidėjusį kraujavimą, įskaitant spontanines hematomas odoje ir hemartrozes, pacientams, sergantiems A ar B hemofilija ir gydytiems proteazių inhibitoriais. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei pacientų gydymas proteazių inhibitoriais buvo toliau tęsiamas arba atnaujintas, jeigu prieš tai buvo nutrauktas. Manoma, kad šie reiškiniai yra susiję su gydymu, bet veikimo mechanizmas nebuvo išaiškintas. Todėl hemofilija sergantys pacientai turi būti įspėti, kad gali padidėti kraujavimas.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Klinikiniai tyrimai parodė, kad atazanaviro vartojimas, lyginant su palyginamaisiais vaistiniais preparatais, yra susijęs su mažesne dislipidemija.

Hiperbilirubinemija

Atazanaviro vartojusiems pacientams buvo laikino netiesioginio (nekonjuguoto) bilirubino kiekio padidėjimo, susijusio su UDP-gliukuronoziltransferazės (UGT) slopinimu, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Jei EVOTAZ vartojantiems pacientams pasireiškia kepenų transaminazės aktyvumo padidėjimas kartu su padidėjusiu bilirubino kiekiu, būtina iširti, ar nėra kitokių tokio poveikio priežasčių. Jei gelta arba odenų pageltimas pacientui yra nepriimtini, reikia apsvarstyti EVOTAZ alternatyvaus antiretrovirusinio gydymo skyrimo galimybes.

Indinaviro vartojimas taip pat yra siejamas su netiesiogine (nekonjuguota) hiperbilirubinemija, sukelta UGT slopinimo. EVOTAZ ir indinaviro derinys nebuvo tiriamas, todėl šių vaistinių preparatų vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Tulžies pūslės akmenligė

Atazanaviro vartojusiems pacientams pastebėta tulžies pūslės akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Jei atsiranda tulžies pūslės akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Lėtinė inkstų liga

Vaistiniam preparatui esant rinkoje ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru su arba be ritonaviro buvo nustatyta lėtinė inkstų liga. Didelio prospektyvinio stebėjimo tyrimo metu nustatytas ryšys tarp padidėjusių lėtinės inkstų ligos atvejų ir kaupiamojo preparatų savo sudėtyje turinčių atazanaviro arba ritonaviro poveikio ŽIV infekuotiems pacientams, kuriu aGFG tyrimo pradžioje buvo normalus. Šis ryšys buvo stebimas atskirai nuo tenofoviro dizoproksilio poveikio. Pacientų inkstų funkcija turi būti nuolat tikrinama viso gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų akmenligė

Atazanaviro vartojusiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriuos pacientus prireikė hospitalizuoti ir skirti papildomą gydymą, o kai kuriems iš jų pasireiškė komplikacijų. Tam tikrais atvejais inkstų akmenligė buvo susijusi su ūminio inkstų nepakankamumo ar inkstų funkcijos sutrikimo pasireiškimu. Jei atsiranda inkstų akmenligės požymių ar simptomų, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikia laikinai ar visiškai nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Imuninio reaktyvinimo sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos deficitas, kombinuotojo antiretrovirusinio gydymo (KARG) pradžioje metu, gali išsivystyti uždegimu pasireiškianti reakcija į simptomų nesukeliančius arba likusius oportunistinius patogenus, galinti sukelti sunkių klinikinių būklių ar simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegaloviruso sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija. Reikia įvertinti bet

kokius uždegimo simptomus ir, jei būtina, skirti gydymą. Taip pat buvo pranešta apie imuninės sistemos reaktyvinimo metu pasireiškiančius autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad su kaulų nekrozės etiologija yra susiję daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), pranešta apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kurie serga progresavusia ŽIV liga ir (arba) kuriems ilgai taikomas kombinuotasis antiretrovirusinis gydymas (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į medikus, jeigu pasireiškia sąnarių skausmas, sustingimas arba pasunkėja judesiai.

Išbėrimas ir susiję sindromai

Pasireiškiantis odos išbėrimas paprastai būna nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo atazanaviro (EVOTAZ sudedamosios medžiagos) vartojimo pradžios.

EVOTAZ vartojantiems pacientams buvo Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos, toksinio odos išbėrimo bei su vaistinio preparato vartojimu susijusio odos išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) sindromo atvejų. Pacientams reikėtų nurodyti šių sutrikimų požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti pacientų būklę, ar neatsiranda odos reakcijų. Jeigu labai išbėrtų, EVOTAZ ir visų kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra atazanaviro, vartojimą reikia nutraukti.

Geriausi šių reiškinių gydymo rezultatai pasiekiami, kai anksti nustatoma diagnozė ir nedelsiant nutraukiamas visų įtariamų vaistinių preparatų vartojimas. Jeigu pacientui išsivystė su EVOTAZ vartojimu susiję SJS arba DRESS sindromas, EVOTAZ vartojimo atnaujinti negalima.

Vartojimas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais

EVOTAZ yra skirtas vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais nuo ŽIV-1 infekcijos. EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra tų pačių veikliųjų medžiagų, įskaitant atazanavirą, kobicistatą ar fiksuotos dozės preparatus, kurių sudėtyje yra kobicistato. EVOTAZ negalima vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, kuriems būtinas farmakokinetinis skatinimas (t. y. kitu proteazės inhibitoriumi ar elvitegraviru), kadangi dozavimo rekomendacijos tokio kombinuotojo gydymo atveju nėra nustatytos, todėl gali sumažėti atazanaviro ir (arba) kitokio antiretrovirusinio vaistinio preparato koncentracija plazmoje ir todėl išnykti gydomasis poveikis bei pasireikšti atsparumas. EVOTAZ vartoti su kitais proteazių inhibitoriais nerekomenduojama. Kadangi atazanaviras yra sudedamoji EVOTAZ medžiaga, EVOTAZ vartoti kartu su nevirapinu ar efavirenzu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

EVOTAZ negalima vartoti kartu su ritonaviru ar vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ritonaviro, dėl panašaus farmakologinio kobicistato ir ritonaviro poveikio CYP3A (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Atazanavirą daugiausia metabolizuoja CYP3A4. Kobicistatas yra stiprus mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir CYP3A substratas. EVOTAZ ir vaistinių preparatų, kurie indukuoja CYP3A4, kartu vartoti negalima arba nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius), kadangi dėl CYP3A4 indukcijos sumažėja atazanaviro koncentracija plazmoje, be to, sumažėjusi kobicistato koncentracija plazmoje gali lemti, jog kobicistato kiekis plazmoje taps nepakankamas, kad būtų pasiektas tinkamas farmakokinetinis atazanaviro skatinimas.

Kartu su kobicistatu vartotų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (įskaitant atazanavirą), koncentracija plazmoje padidėjo. Didesnė kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracija plazmoje

gali lemti stipresnę ar ilgesnę gydymą poveikį arba nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą. Didesnė vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A, koncentracija plazmoje gali sukelti sunkių, gyvybei pavojingų ar mirtinų reiškinių (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Jei EVOTAZ vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali sumažėti atazanaviro ir kobicistato klirensas ir todėl padidėti atazanaviro ir kobicistato koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Priešingai, nei ritonaviras, kobicistatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius. Jei vietoj atazanaviro, vartojamo kartu su farmakokinetiniu skatintoju ritonaviru, pradėdama vartoti EVOTAZ, pirmosiomis dviem gydymo EVOTAZ savaitėmis būtinas atsargumas, ypač jei bet kokio kartu vartojamo vaistinio preparato dozė buvo titruojama arba koreguojama ritonaviro kaip farmakokinetinio skatintojo vartojimo metu (žr. 4.5 skyrių).

Kobicistatas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius, jį šiek tiek metabolizuoja CYP2D6. Gali padidėti kartu su EVOTAZ vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP2D6, koncentracija plazmoje (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Kadangi atazanaviras yra sudedamoji EVOTAZ medžiaga, EVOTAZ vartoti kartu su atorvastatinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos sutrikimui gydyti vartojami FDE5 inhibitoriai

EVOTAZ vartojantiems pacientams FDE5 inhibitorių (sildenafilio, tadalafilio, vardenafilio ar avanafilio) erekcijos sutrikimui gydyti reikia skirti ypač atsargiai. Tikėtina, kad EVOTAZ vartojant kartu su šiais vaistiniais preparatais, gali reikšmingai padidėti jų koncentracija ir pasireikšti su FDE5 inhibitoriais susijusių nepageidaujamų reiškinių, pvz., hipotenzija, regėjimo pokyčiai ir priapizmas (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama kartu su EVOTAZ vartoti vorikonazolo, nebent naudos ir rizikos santykio įvertinimas pagrindžia vorikonazolo vartojimą (žr. 4.5 skyrių).

EVOTAZ vartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, nerekomenduojama, nebent galima gydymo nauda yra didesnė už sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių slopinimą, riziką (žr. 4.5 skyrių).

Kartu su EVOTAZ vartojamas varfarinas gali sukelti sunkų ir (arba) gyvybei pavojingą kraujavimą, kadangi padidėja varfarino koncentracija plazmoje, todėl rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) (žr. 4.5 skyrių).

EVOTAZ vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais (PSI) nerekomenduojama, kadangi sumažėja atazanaviro tirpumas, nes vartojant PSI padidėja intragastrinis pH (žr. 4.5 skyrių).

Reikalavimai kontracepcijai

Drospirenono koncentracija plazmoje padidėja skiriant drospirenono/etinilestradiolio kartu su atazanaviru/kobicistatu. Jei drospirenonas / etinilestradiolis skiriamas vienu metu su atazanaviru/kobicistatu, yra rekomenduojama stebėti klinikinę būklę, dėl galimos hiperkalemijos.

Nėra duomenų pateikti rekomendacijas dėl EVOTAZ vartojimo su kitais geriamaisiais kontraceptikais. Reikia apsvarstyti alternatyvios (nehormoninės) kontracepcijos formos galimybę (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

EVOTAZ sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. EVOTAZ sudėtyje yra atazanaviro ir kobicistato, todėl bet kokia sąveika, nustatyta atskirai vartojamoms veikliosioms medžiagoms, gali pasireikšti ir vartojant EVOTAZ.

Sudėtingi ar nežinomi vaistinių preparatų sąveikos mechanizmai neleidžia ekstrapoliuoti ritonavirui būdingos sąveikos tam tikrai kobicistato sukeliama sąveikai. Dėl to rekomendacijos, susijusios su atazanaviro vartojimu kartu su kitais vaistiniais preparatais, gali skirtis priklausomai nuo to, ar kaip atazanaviro farmakokinetinio skatintojo vartojama ritonaviro, ar kobicistato. Jei kaip atazanaviro farmakokinetinio skatintojo vartojama kobicistato, jautrumas CYP3A indukcijai būna didesnis (žr. 4.3 skyrių ir sąveikos lentelę). Be to, atsargumas būtinas gydymo pradžioje, jei vietoj farmakokinetinio skatintojo ritonaviro pradėdama vartoti kobicistato (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, darantys įtaką atazanaviro/kobicistato ekspozicijai

Atazanaviras yra metabolizuojamas kepenyse dalyvaujant CYP3A4.
Kobicistatas yra silpnas CYP3A substratas, jį šiek tiek metabolizuoja CYP2D6.

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su EVOTAZ vartoti negalima

EVOTAZ vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A induktoriai (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis, fenitoinas, rifampicinas, apalutamidas, enkorafenibas, ivosidenibas ir paprastųjų jonažolių [*Hypericum perforatum*] preparatai), sumažėja atazanaviro ir (arba) kobicistato koncentracija plazmoje, todėl išnyksta gydymasis poveikis ir gali pasireikšti atsparumas atazanavirui (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su EVOTAZ vartoti nerekomenduojama

EVOTAZ vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra stiprių CYP3A inhibitorių ritonaviro ar kobicistato, gali pasireikšti papildomas farmakokinetinis skatinimas ir padidėti atazanaviro koncentracija plazmoje.

EVOTAZ vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A, gali padidinti atazanaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. Tokie vaistiniai preparatai yra (tačiau net tik jie), pvz., itrakonazolas, ketokonazolas ir vorikonazolas (žr. 1 lentelę).

EVOTAZ vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra vidutinio stiprumo ar silpni CYP3A induktoriai, gali sumažėti atazanaviro ir (arba) kobicistato koncentracija plazmoje, todėl išnyksta gydymasis poveikis ir gali pasireikšti atsparumas atazanavirui. Tokie vaistiniai preparatai yra (tačiau net tik jie), pvz., etravirinas, nevirapinas, efavirenzas, flutikazonas ir bozentanas (žr. 1 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kuriems gali daryti įtaką atazanaviras/kobicistatas

Atazanaviras yra CYP3A4 ir UGT1A1 inhibitorius. Atazanaviras yra silpnas arba vidutinio stiprumo CYP2C8 inhibitorius. Nustatyta, kad atazanaviras *in vivo* neindukuoja savo metabolizmo ir nedidina kai kurių vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, biotransformacijos.

Kobicistatas yra stiprus mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir silpnas CYP2D6 inhibitorius. Kobicistatas slopina p-glikoproteino (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3 pernešiklius. Nėra tikėtina, kad kobicistatas slopintų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ar CYP2C19. Nėra tikėtina, kad kobicistatas indukuotų CYP3A4 ar P-gp. Priešingai, nei ritonaviras, kobicistatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ar UGT1A1 induktorius.

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su EVOTAZ vartoti negalima

EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A substratai, kurių terapinis indeksas yra siauras ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais. Tokie vaistiniai preparatai yra alfuzosinas, amjodaronas, astemizolas, bepridilis, cisapridas, kolchicinas, dronedaronas, skalsių dariniai (pvz., dihidroergotaminas, ergometrinas, ergotaminas, metilergonovinas), lomitapidas, lovastatinas, per burną vartojamas midazolamas, pimoizidas, kvetiapienas, chinidinas, lurazidonas, simvastatinas, sildenafilis (jei jo vartojama plautinei arterinei hipertenzijai gydyti) avanafilis, sisteminio poveikio lidokainas, tikagreloras, terfenadinas ir triazolamas.

EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra grazopreviro įskaitant vaistinius preparatus turinčius elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių derinius (vartotus lėtinio hepatito C infekcijos gydymui), dėl padidėjusios grazopreviro ir elbasviro plazmos koncentracijos ir dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kurią sąlygoja padidėjusi grazopreviro koncentracija (žr. 4.3 skyrių ir 1 lentelę). EVOTAZ negalima vartoti kartu su glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais dėl galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu padidėjimu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).

Tikėtina, kad padidės kartu su EVOTAZ vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 ir (arba) UGT1A1, koncentracija plazmoje. EVOTAZ vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3 pernešiklių substratai, gali didinti jų koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių). Vartoti kartu su dabigatranu, kuris yra P-gp substratas, draudžiama. Kliniškai reikšminga EVOTAZ ir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ar CYP2C19 substratų sąveika nėra tikėtina.

Sąveikos lentelė

EVOTAZ sąveika su kitais vaistiniais preparatais pateikiama toliau esančioje 1 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“, nėra pokyčių – „↔“). 1 lentelėje pateikiamos rekomendacijos paremtos vaistinių preparatų sąveikos tyrimų, kurių metu vartota farmakokinetiškai neskatinamo atazanaviro ar atazanaviro su farmakokinetiniu ritonaviro ar kobicistato paskatinimu, duomenimis, arba numatoma sąveika, įvertinus tikėtiną jos dydį ir galimų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimą bei EVOTAZ gydomojo poveikio išnykimą. Jei įmanoma, skliausteliuose pateikiami 90% pasikliautiniai intervalai (PI). 1 lentelėje nurodyti klinikiniai tyrimai buvo atlikti su sveikais savanoriais, jei nenurodyta kitaip.

1 lentelė. EVOTAZ ir kitų vaistinių preparatų sąveika

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTI-HCV VAISTINIAI PREPARATAI		
grazopreviro 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą)	atazanaviro AUC ↑43% (↑30% ↑57%) atazanaviro C _{max} ↑12% (↓1% ↑24%) atazanaviro C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) grazopreviro AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) grazopreviro C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) grazopreviro C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Kartu vartojant atazanaviro / ritonaviro, grazopreviro koncentracija stipriai pakilo.	Negalima vartoti EVOTAZ kartu su elbasviro / grazopreviro dėl tikėtinai padidėjusios grazopreviro plazmos koncentracijos ir dėl susijusios galimos alanino transaminazės (ALT) koncentracijos padidėjimo rizikos (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
elbasviro 50 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą)	atazanaviro AUC ↑7% (↓2% ↑17%) atazanaviro C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) atazanaviro C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) elbasviro AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) elbasviro C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) elbasviro C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Kartu vartojant atazanaviro / ritonaviro, elbasviro koncentracija pakilo.	
sofosbuviro 400 mg / velpatasviro 100 mg, / voksilapreviro 100 mg vienkartinė dozė* (atazanaviro 300 / ritonaviro 100 mg kartą per parą)	sofosbuviro AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) sofosbuviro C _{max} : ↑29% (↑9% ↑52%) velpatasviro AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) velpatasviro C _{max} : ↑29% (↑7% ↑56%) voksilapreviro AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) voksilapreviro C _{max} : ↑342% (↑265% ↑435%) *Farmakokinetinės sąveikos trūkumo ribos 70-143% Poveikis atazanaviro ir ritonaviro ekspozicijai nėra ištirtas. Tikėtinas: atazanaviro ↔ ritonaviro ↔ Atazanaviro / ritonaviro ir sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro tarpusavio sąveikos mechanizmas slopina OATP1B, P-gp ir CYP3A.	EVOTAZ vartojimas su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro, gali padidinti voksilapreviro koncentraciją. EVOTAZ nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra voksilapreviro.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
glekapreviro 300 mg / pibrentasviro 120 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą*)	glekapreviro AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) glekapreviro C _{max} : ↑306% (↑215% ↑423%) glekapreviro C _{min} : ↑1330% (↑885% ↑1970%) pibrentasviro AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) pibrentasviro C _{max} : ↑29% (↑15% ↑45%) pibrentasviro C _{min} : ↑129% (↑95% ↑168%) atazanaviro AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) atazanaviro C _{max} : ↔ 0% (↓ 10% ↑10%) atazanaviro C _{min} : ↑16% (↑7% ↑25%) * Atazanaviro ir ritonaviro poveikis praneštas pavartojus pirmąją glekapreviro ir pibrentasviro dozę.	Negalima vartoti dėl galimos ALT koncentracijos padidėjimo rizikos, kuri susijusi su žymiu padidėjimu glekapreviro ir pibrentasviro koncentracijų kraujo plazmoje (žr. 4.3 skyrių).
ANTIRETROVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
<i>Proteazių inhibitoriai:</i> EVOTAZ kartu su kitais proteazių inhibitoriais vartoti nerekomenduojama, kadangi kombinuotojo vartojimo atveju gali nebūti reikiamos proteazių inhibitoriaus ekspozicijos.		
indinaviras	Indinaviras, slopindamas UGT, sukelia netiesioginę (nekonjuguotą) hiperbilirubinemiją.	EVOTAZ vartoti kartu su indinaviru nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
<i>Nukleozidų/nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
lamivudino 150 mg 2 kartus per parą + zidovudino 300 mg 2 kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio kartu su atazanaviru vartojamų lamivudino ir zidovudino koncentracijai nestebėta.	Kadangi kobicistato poveikis NATI farmakokinetikai neturėtų būti reikšmingas, šie duomenys leidžia manyti, kad EVOTAZ vartojant kartu su šiais vaistiniais preparatais, jų ekspozicija neturėtų reikšmingai keistis.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
didanozino (buferinių tablečių) 200 mg / stavudino 40 mg, abiejų vienkartinės dozės (atazanaviro 400 mg vienkartinė dozė)	atazanaviras, vartojamas kartu su didanozinu (ddl) + stavudinu (d4T) (nevalgius) atazanaviro AUC ↓87% (↓92% ↓79%) atazanaviro C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) atazanaviro C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) atazanaviras, vartojamas praėjus 1 val. po ddl+d4T (nevalgius) atazanaviro AUC ↔3% (↓36% ↑67%) atazanaviro C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) atazanaviro C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Kartu vartojant didanozino (buferinių tablečių) ir stavudino, atazanaviro koncentracija labai sumažėjo. Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kai dėl didanozino buferinių tablečių sudėtyje esančios rūgštį neutralizuojančios medžiagos padidėja pH. Reikšmingo poveikio didanozino ir stavudino koncentracijai nestebėta.	Didanozino reikia vartoti nevalgius, praėjus 2 valandoms po EVOTAZ pavartojimo valgio metu. Reikšmingi kartu su EVOTAZ vartojamo stavudino ekspozicijos pokyčiai nėra tikėtini.
didanozino (skrandyje neirių kapsulių) 400 mg vienkartinė dozė (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	didanozinas (valgio metu) didanozino AUC ↓34% (↓40% ↓26%) didanozino C_{max} ↓36% (↓45% ↓26%) didanozino C_{min} ↑13% (↓9% ↑41%) Reikšmingo poveikio atazanaviro, vartojamo kartu su skrandyje neiriomis didanozino kapsulėmis, koncentracijai nenustatyta, tačiau jų vartojant valgio metu, mažėja didanozino koncentracija.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
tenofoviro dizoproksilio fumarato (tenofoviro DF) 300 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą) 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio.	atazanaviro AUC ↓25% (↓30% ↓19%) atazanaviro C _{max} ↓21% (↓27% ↓14%) atazanaviro C _{min} ↓40% (↓48% ↓32%) tenofoviras: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C _{max} : ↑14% (↑8% ↑20%) C _{min} : ↑22% (↑15% ↑30%) Tikėtina, kad kartu vartojant tenofoviro DF ir kobicistato, padidės tenofoviro koncentracija plazmoje. tenofoviras: AUC: ↑23% C _{min} : ↑55% Atazanaviro ir tenofoviro DF sąveikos mechanizmas nežinomas.	Tenofoviras DF gali mažinti atazanaviro AUC ir C _{min} . Jei kartu vartojama tenofoviro DF, rekomenduojama, kad EVOTAZ ir tenofoviro DF 300 mg dozė būtų vartojama kartu ir valgant. Atazanaviras didina tenofoviro koncentraciją. Didesnė koncentracija gali skatinti su tenofoviru susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant inkstų sutrikimus, atsiradimą. Tenofoviro dizoproksilio vartojančius pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda su juo susijusių nepageidaujamų reakcijų.
tenofoviro alafenamido 10 mg kartą per parą / emtricitabino 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą su kobicistato 150 mg kartą per parą)	tenofoviro alafenamidas AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C _{max} ↑80% (↑48% ↑118%) tenofoviras: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C _{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C _{min} ↑273% (↑254% ↑293%) kobicistatas: AUC ↑5% (↑0% ↑9%) C _{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C _{min} ↑35% (↑21% ↑51%) Tikėtina, kad kartu vartojant tenofoviro alafenamido ir kobicistato, padidės tenofoviro alafenamido ir tenofoviro koncentracijos plazmoje. atazanaviras: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C _{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C _{min} ↑18% (↑6% ↑31%)	Kartu skiriant tenofoviro alafenamido / emtricitabino su EVOTAZ, rekomenduojama tenofoviro alafenamido / emtricitabino dozė yra 10 / 200 mg kartą per parą. Kartu vartoti EVOTAZ su tenofoviro alafenamido 25 mg ŽIV infekcijos gydymui nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
<i>Nenukleozidų grupės atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
efavirenzo 600 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	atazanaviras: atazanaviro AUC ↓74% (↓78% ↓68%) atazanaviro C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) atazanaviro C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	EVOTAZ kartu su efavirenzu vartoti nerekomenduojama. Efavirensas mažina atazanaviro koncentraciją ir, tikėtina, mažina kobicistato koncentraciją plazmoje. Dėl tokio poveikio gali sumažėti gydymasis EVOTAZ poveikis ir pasireikšti atsparumas atazanavirui (žr. 4.4 skyrių).
efavirenzo 600 mg vienkartinė dozė (kobicistato 150 mg kartą per parą)	efavirensas: AUC: ↔ 7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : nenustatyta Efavirenzo ir atazanaviro ar efavirenzo ir kobicistato sąveikos mechanizmas yra susijęs su efavirenzo sukeliama CYP3A4 indukcija.	
etravirinas	Tikėtina, kad kartu vartojant etravirino ir EVOTAZ, sumažės atazanaviro ir kobicistato koncentracija plazmoje. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su etravirino sukeliama CYP3A4 indukcija.	EVOTAZ su etravirinu vartoti nerekomenduojama, kadangi gali sumažėti gydymasis poveikis ir pasireikšti atsparumas atazanavirui.
nevirapino 200 mg 2 kartus per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviru 100 mg kartą per parą) Tyrimai atlikti su ŽIV infekuotais pacientais	nevirapino AUC ↑25% (↑17% ↑34%) nevirapino C _{max} ↑17% (↑9% ↑25%) nevirapino C _{min} ↑32% (↑22% ↑43%) atazanaviro AUC ↓42% (↓52% ↓29%) atazanaviro C _{max} ↓28% (↓40% ↓14%) atazanaviro C _{min} ↓72% (↓80% ↓60%) Tikėtina, kad kartu vartojant nevirapino ir kobicistato, sumažės kobicistato koncentracija plazmoje, o nevirapino koncentracija plazmoje gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su nevirapino sukeliama CYP3A4 indukcija bei atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu.	EVOTAZ su nevirapinu vartoti nerekomenduojama, kadangi gali sumažėti gydymasis EVOTAZ poveikis ir pasireikšti atsparumas atazanavirui. Tikėtina, kad kartu vartojant nevirapino ir EVOTAZ, padidės nevirapino koncentracija plazmoje, todėl gali padidėti su nevirapinu susijusio toksinio poveikio rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
rilpivirinas	Tikėtina, kad EVOTAZ didina rilpivirino koncentraciją plazmoje. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su CYP3A slopinimu.	Kartu vartojant EVOTAZ ir rilpivirino, dozės koreguoti nereikia, kadangi tikėtinas rilpivirino koncentracijos padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.
<i>Integrazės inhibitoriai</i>		
dolutegraviras	Tikėtina, kad padidės kartu su EVOTAZ vartojamo dolutegraviro koncentracija plazmoje. Dolutegraviro poveikis EVOTAZ farmakokinetikai nėra tikėtinas. Veikimo mechanizmas yra susijęs su atazanaviro sukeliamu UGT1A1 slopinimu.	EVOTAZ ir dolutegraviro galima vartoti nekoreguojant dozės.
raltegraviro 400 mg 2 kartus per parą (atazanaviro 400 mg)	raltegraviro AUC ↑72% raltegraviro C _{max} ↑53% raltegraviro C _{12val.} ↑95% Veikimo mechanizmas yra susijęs su atazanaviro sukeliamu UGT1A1 slopinimu.	Kartu vartojant EVOTAZ ir raltegraviro, dozės koreguoti nereikia.
<i>CCR5 antagonistai</i>		
maravirokas	Maravirokas yra CYP3A substratas, jo koncentracija plazmoje didėja, jei kartu vartojama stiprių CYP3A inhibitorių. Maraviroko poveikis atazanaviro ir kobicistato koncentracijai nėra tikėtinas. Veikimo mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Jei maraviroko ir EVOTAZ vartojama kartu, maraviroko turi būti vartojama po 150 mg 2 kartus per parą. Daugiau informacijos pateikiama maraviroko Preparato charakteristikų santraukoje.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIBIOTIKAI		
klaritromicino 500 mg 2 kartus per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	klaritromicino AUC ↑94% (↑75% ↑116%) klaritromicino C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) klaritromicino C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromicinas 14-OH klaritromicino AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromicino C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromicino C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) atazanaviro AUC ↑28% (↑16% ↑43%) atazanaviro C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) atazanaviro C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Klaritromicinas gali didinti atazanaviro ir kobicistato koncentraciją. Tikėtina, kad kartu su EVOTAZ vartojamo klaritromicino ekspozicija padidės. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir (arba) kobicistato bei klaritromicino sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Reikia apsvarstyti alternatyvaus antibiotiko vartojimą.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO DIABETO		
metforminas	Kobicistatas laikinai slopina MATE1, todėl kartu su EVOTAZ vartojamo metformino koncentracija gali padidėti.	Jei metforminu gydomas pacientas vartoja EVOTAZ, rekomenduojama atidžiai stebėti tokio paciento būklę ir koreguoti metformino dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
ketokonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nenustatyta.	Būtinas atsargumas. Specifinių dozavimo rekomendacijų EVOTAZ vartojimo kartu su ketokonazolu ar itrakonazolu nėra.
itrakonazolas	Itrakonazolas, kaip ir ketokonazolas, yra stiprus CYP3A4 inhibitorius bei substratas. Jei ketokonazolo ar itrakonazolo vartojama kartu su EVOTAZ, gali padidėti ketokonazolo, itrakonazolo ir (arba) kobicistato koncentracija. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro, kobicistato ir ketokonazolo ar itrakonazolo sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Jei kombinuotasis gydymas yra būtinas, ketokonazolo ar itrakonazolo paros dozė negali būti didesnė nei 200 mg.
vorikonazolas	Poveikis nežinomas	Nerekomenduojama kartu su EVOTAZ vartoti vorikonazolo, nebent naudos ir rizikos santykio įvertinimas pagrindžia vorikonazolo vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Vartojimo kartu su EVOTAZ atveju gali reikėti stebėti klinikinę būklę.
flukonazolo 200 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg kartą per parą)	Kartu su flukonazolu vartojant atazanaviro / ritonaviro, atazanaviro ir flukonazolo koncentracija reikšmingai nekito. Gali padidėti kartu su kobicistatu vartojamo flukonazolo koncentracija.	Vartojimo kartu su EVOTAZ atveju rekomenduojama stebėti klinikinę būklę.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO PODAGROS		
kolchicinas	Kartu su EVOTAZ vartojamo kolchicino koncentracija plazmoje gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	EVOTAZ kartu su kolchicinu negalima vartoti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra sutrikusi. Rekomenduojamas kartu su EVOTAZ vartojamo kolchicino dozavimas pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija nesutrikusi: jeigu pacientui, kurio inkstų ir kepenų funkcija normali, tenka skirti EVOTAZ, tai rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę arba laikinai nutraukti jo vartojimą.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
ANTIMIKOBAKTERINIAI PREPARATAI		
rifabutino 150 mg 2 kartus per savaitę (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviru 100 mg kartą per parą)	rifabutino AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* rifabutino C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)* rifabutino C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)* 25-O-desacetil-rifabutino AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-desacetil-rifabutino C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-desacetil-rifabutino C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)* * Kai lyginama su vien rifabutino 150 mg kartą per parą doze. Bendras rifabutino ir 25-O-desacetil-rifabutino AUC ↑119% (↑78% ↑169%).	EVOTAZ vartoti kartu su rifabutinu nerekomenduojama. Jei toks kombinuotasis gydymas yra būtinas, rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytomis dienomis (pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį). Dėl tikėtinos padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimo. Pacientams, kurie netoleruoja 3 kartus per savaitę vartojamos 150 mg rifabutino dozės, rekomenduojama toliau mažinti dozę iki po 150 mg du kartus per savaitę nustatytomis dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali nesukelti optimalios ekspozicijos, todėl kyla atsparumo rifamicinui ir gydymo neveiksmingumo rizika. Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo ŽIV infekuotų pacientų tuberkuliozės gydymo rekomendacijas.
rifabutino 150 mg kas antrą dieną / elvitegraviro 150 mg kartą per parą / kobicistato 150 mg kartą per parą	kobicistatas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66% rifabutinas: AUC: ↔8% C_{max}: ↔ 9% C_{min}: ↔ 6% 25-O-desacetil-rifabutinas: AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394% Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu.	
rifampicino 600 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviru 100 mg kartą per parą)	Rifampicinas yra stiprus CYP3A4 induktorius; nustatyta, kad jis 72% sumažina atazanaviro AUC, todėl antivirusinis gydymas gali būti neveiksmingas bei gali išsivystyti atsparumas. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su rifampicino sukeliama CYP3A4 indukcija.	Rifampicinas reikšmingai mažina atazanaviro koncentraciją plazmoje, todėl gali sumažėti gydymasis EVOTAZ poveikis ir pasireikšti atsparumas atazanavirui. Rifampicino ir EVOTAZ kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
RŪGŠTIES KIEKĮ MAŽINANTYS PREPARATAI		
<i>H₂ receptorių antagonistai</i>		
Be tenofoviro		
famotidino 20 mg 2 kartus per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg kartą per parą) ŽIV infekuotiems pacientams	atazanaviro AUC ↓18% (↓25% ↑1%) atazanaviro C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) atazanaviro C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Pacientams, kurie negydomi tenofoviru, EVOTAZ reikia vartoti kartą per parą su maistu ir kartu su H ₂ receptorių antagonistu doze ir (arba) praėjus mažiausiai 10 valandų po jos pavartojimo. H ₂ receptorių antagonistu dozė negali būti didesnė, nei atitinkanti 2 kartus per parą vartojamą famotidino 20 mg dozę.
Su tenofoviru DF 300 mg kartą per parą		
famotidino 20 mg 2 kartus per parą (atazanaviro 300 mg / ritonaviro 100 mg / tenofoviro DF 300 mg kartą per parą, vartojant kartu)	atazanaviro AUC ↓10% (↓18% ↓2%) atazanaviro C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) atazanaviro C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kadangi H ₂ blokatoriai didina intragastrinį pH.	Pacientams, kurie gydomi tenofoviru DF, EVOTAZ vartoti kartu su H ₂ receptorių antagonistu nerekomenduojama.
<i>Protonų siurblio inhibitoriai</i>		
omeprazolo 40 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą, praėjus 2 valandoms po omeprazolo pavartojimo)	atazanaviro AUC ↓94% (↓95% ↓93%) atazanaviro C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) atazanaviro C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	EVOTAZ vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama.
omeprazolo 40 mg kartą per parą (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviru 100 mg kartą per parą, praėjus 2 valandoms po omeprazolo pavartojimo)	atazanaviro AUC ↓76% (↓78% ↓73%) atazanaviro C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) atazanaviro C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	
omeprazolo 20 mg kartą per parą iki vidurdienio (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviru 100 mg kartą per parą po vidurdienio, praėjus 12 valandų po omeprazolo pavartojimo)	atazanaviro AUC ↓42% (↓66% ↓25%) atazanaviro C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) atazanaviro C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Sąveiką lemia sumažėjęs atazanaviro tirpumas, kadangi protonų siurblio inhibitoriai didina intragastrinį pH.	

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
<i>Antacidiniai preparatai</i>		
antacidiniai preparatai ir vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra buferių	Atazanaviro koncentracija plazmoje gali sumažėti dėl padidėjusio skrandžio pH, jei kartu su EVOTAZ vartojama antacidinių preparatų, įskaitant tuos, kurių sudėtyje yra buferių.	EVOTAZ reikia vartoti likus 2 valandoms iki antacidinių preparatų ar vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra buferių, vartojimo, arba praėjus 1 valandai po jo.
ALFA 1 ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
alfuzosinas	Gali padidėti alfuzosino koncentracija, dėl to gali pasireikšti hipotenzija. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	EVOTAZ ir alfuzosino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
ANTIKOAGULIANTAI		
dabigatranas	Gali padidėti kartu su EVOTAZ vartojamo dabigatrano lygis plazmoje su efektais, panašiais į pastebėtus vartojant kitų stiprių P-gp inhibitorių. Sąveikos mechanizmas yra paremtas kobicistato sukeliamu P-gp slopinimu.	EVOTAZ ir dabigatrano kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
varfarinas	Gali padidėti kartu su EVOTAZ vartojamo varfarino koncentracija plazmoje. Sąveikos mechanizmas yra paremtas atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Jei varfarino vartojama kartu su EVOTAZ, dėl padidėjusios varfarino ekspozicijos gali pasireikšti sunkus ir (arba) gyvybei pavojingas kraujavimas; toks kombinuotasis gydymas nebuvo tirtas. Rekomenduojama stebėti TNS.
apiksabanas edoksabanas rivaroksabanas	Gali padidėti kartu su EVOTAZ vartojamų tiesioginių geriamųjų antikoagulantų (angl. <i>Direct oral anticoagulants</i> , DOAC) koncentracija kraujo plazmoje, kas gali sukelti kraujavimo rizikos padidėjimą. Sąveikos mechanizmas yra paremtas kobicistato sukeliamu CYP3A4 ir/arba Pgp slopinimu.	Apiksabano, edoksabano ar rivaroksabano vartoti kartu su EVOTAZ nerekomenduojama.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
TROMBOCITŲ AGREGACIJĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
tikagreloras	Kartu vartojant EVOTAZ ir tikagreloro, gali padidėti trombocitų agregaciją slopinančio vaistinio preparato koncentracija. Sąveikos mechanizmas yra paremtas atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A ir (arba) P-gp slopinimu.	EVOTAZ ir tikagreloro kartu vartoti draudžiama. Rekomenduojama vartoti kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų, kurių neveikia CYP slopinimas ar indukcija (pvz., prazugrelis) (žr. 4.3 skyrių).
klopidogrelis	Kartu vartojant EVOTAZ ir klopidogrelis, gali sumažėti klopidogrelis trombocitų agregaciją slopinantis aktyvumas. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir (arba) kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu.	EVOTAZ ir klopidogrelis kartu vartoti nerekomenduojama. Rekomenduojama vartoti kitų trombocitų agregaciją slopinančių vaistinių preparatų, kurių neveikia CYP slopinimas ar indukcija (pvz., prazugrelis).
prazugrelis	Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir (arba) kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu. Tikimasi, kad trombocitų agregaciją slopinantis aktyvumas bus pakankamas.	Prazugrelis dozės koreguoti nereikia.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO EPILEPSIJOS		
karbamazepinas fenobarbitalis fenitoinas	Tikėtina, kad šie vaistiniai preparatai nuo epilepsijos mažina atazanaviro ir (arba) kobicistato koncentraciją plazmoje. Sąveikos mechanizmas yra paremtas vaistinių preparatų nuo epilepsijos sukeliama CYP3A indukcija.	EVOTAZ ir šių vaistinių preparatų nuo epilepsijos kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
ANTIISTAMININIAI PREPARATAI		
astemizolas terfenadinas	EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras.	EVOTAZ ir astemizolo ar terfenadino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
ANTINEOPLASTINIAI PREPARATAI IR IMUNOSUPRESANTAI		
<i>Antineoplastiniai preparatai</i>		
irinotekanas	Atazanaviras slopina UGT ir gali veikti irinotekano metabolizmą, taip padidindamas irinotekano toksiškumą.	Jeigu EVOTAZ vartojama kartu su irinotekanu, pacientų būklę būtina atidžiai stebėti dėl su irinotekanu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasireišimo.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
dasatinibas nilotinibas vinblastinas vinkristinas	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų vaistinių preparatų koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra pagrįstas kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų vaistinių preparatų koncentracija gali padidėti, todėl gali sustiprėti nepageidaujami reiškiniai, paprastai susiję su minėtų vaistinių preparatų nuo vėžio vartojimu.
apalutamidas	Galimas reikšmingas atazanaviro ir kobicistato koncentracijos sumažėjimas plazmoje, dėl kurio gali sumažėti EVOTAZ antivirusinis atsakas ir pasireikšti atsparumas atazanavirui ar kitiems proteazės inhibitoriams. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su apalutamido sukeliama CYP3A4 indukcija.	EVOTAZ ir apalutamido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
enkorafenibas ivosidenibas	Gali sumažėti EVOTAZ antivirusinis atsakas, pasireikšti atsparumas ir sunkių nepageidaujamų reiškinių, pvz., QT intervalo pailgėjimo, rizika. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su enkorafenibo ar ivosidenibo sukeliama CYP3A4 indukcija.	EVOTAZ ir enkorafenibo ar ivosidenibo kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>Imunosupresantai</i>		
ciklosporinas takrolimuzas sirolimuzas	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų imunosupresantų koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra paremtas atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Jei imunosupresantų vartojama kartu su EVOTAZ, rekomenduojama dažniau tirti imunosupresantų koncentraciją.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO PSICHOZIŲ		
pimozidas kvetiapinas lurazidonas	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų vaistinių preparatų koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A slopinimu.	Pimozido, kvetiapino ar lurazidono kartu su EVOTAZ vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
VAISTINIAI PREPARATAI NUO KARDIOVASKULINIŲ SUTRIKIMŲ		
<i>Vaistiniai preparatai nuo širdies ritmo sutrikimų</i>		
dizopiramidas flekainidas meksiletinas propafenonas	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų vaistinių preparatų nuo širdies ritmo sutrikimų koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A slopinimu.	Vartojimas kartu su EVOTAZ gali sukelti sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų. Minėtų vaistinių preparatų vartojant kartu su EVOTAZ, rekomenduojama imtis atsargumo priemonių ir stebėti minėtų preparatų koncentraciją.
amjodaronas dronedaronas chinidinas sisteminio poveikio lidokainas	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų vaistinių preparatų nuo ritmo sutrikimų koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A slopinimu.	Amjodaronui, dronedaronui, chinidinui ir sisteminio poveikio lidokainui būdingas siauras terapinis indeksas, jų kartu su EVOTAZ vartoti draudžiama dėl EVOTAZ sukeliama CYP3A slopinimo (žr. 4.3 skyrių).
digoksinas (0,5 mg vienkartinė dozė) / kobicistatas (150 mg kartotinės dozės)	Kartu su EVOTAZ vartojamo digoksino koncentracija plazmoje gali padidėti. digoksinas: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : nenustatyta Sąveikos mechanizmas yra paremtas kobicistato sukeliama P-gp slopinimu.	Kartu su kobicistatu vartojamo digoksino didžiausioji koncentracija padidėja. Reikia parinkti kartu su EVOTAZ vartojamo digoksino dozę ir stebėti koncentraciją. Iš pradžių būtina skirti mažiausią digoksino dozę.
<i>Antihipertenziniai preparatai</i>		
metoprololis timololis	Kartu su EVOTAZ vartojamų beta adrenoblokatorių koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su kobicistato sukeliama CYP2D6 slopinimu.	Kombinuotojo gydymo su EVOTAZ atveju rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę, gali reikėti mažinti beta adrenoblokatoriaus dozę.
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
bepridilis	EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras.	Vartoti kartu su bepridiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
diltiazemo 180 mg kartą per parą (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	diltiazemo AUC ↑125% (↑109% ↑141%) diltiazemo C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) diltiazemo C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) desacetil-diltiazemo AUC ↑165% (↑145% ↑187%) desacetil-diltiazemo C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) desacetil-diltiazemo C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Reikšmingo poveikio atazanaviro koncentracijai nestebėta. Pailgėjo didžiausias PR intervalas, lyginant su vien atazanaviro poveikiu. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Diltiazemo vartojant kartu su sudedamąja EVOTAZ dalimi atazanaviru, padidėja diltiazemo ir jo pagrindinio metabolito desacetil-diltiazemo ekspozicija. Reikia apsvarstyti pradinės diltiazemo dozės sumažinimą 50 %, be to, rekomenduojama stebėti elektrokardiogramą.
amlodipinas felodipinas nikardipinas nifedipinas verapamilis	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų kalcio kanalų blokatorių koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Būtinas atsargumas. Būtina apsvarstyti kalcio kanalų blokatorių dozės parinkimą. Rekomenduojama stebėti elektrokardiogramą. Minėtų vaistinių preparatų vartojant kartu su EVOTAZ, rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę, vertinant klinikinį poveikį ir nepageidaujamus reiškinius.
<i>Endotelino receptorių antagonistai</i>		
bozentanas	Gali sumažėti kartu su bozentanu vartojamo kobicistato koncentracija plazmoje. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su bozentano sukeliama CYP3A4 indukcija.	Dėl kobicistato koncentracijos plazmoje sumažėjimo gali sumažėti atazanaviro koncentracija plazmoje, todėl gali išnykti gydomasis poveikis ir pasireikšti atsparumas. Vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) receptorių antagonistas elagoliksas	↓atazanaviras ↓kobicistatas ↑elagoliksas Numatoma, kad esant atazanaviro ir (arba) kobicistato sukeltam CYP3A4 slopinimui sąveikos mechanizmas padidina elagolikso ekspoziciją.	Elagolikso skiriant kartu su EVOTAZ, atazanaviro ir (arba) kobicistato koncentracija plazmoje gali sumažėti. Du kartus per parą skiriamo elagolikso 200 mg vartoti kartu su EVOTAZ ilgiau nei 1 mėnesį nerekomenduojama dėl galimos nepageidaujamų reiškinių, pvz., kaulinio audinio nykimo ir kepenų transaminazių suaktyvėjimo, rizikos. Vieną kartą per parą skiriamo elagolikso 150 mg vartoti kartu su EVOTAZ galima ne ilgiau kaip 6 mėnesius. Taip pat, kadangi atazanaviro ir (arba) kobicistato ekspozicija gali sumažėti, reikia stebėti antivirusinį atsaką.
KORTIKOSTEROIDAI		
deksametazonas ir kiti kortikosteroidai, kuriuos metabolizuoja CYP3A	Vartojant kartu su deksametazonu arba kitais kortikosteroidais (visais vartojimo būdais), kurie yra CYP3A induktoriai, gali būti prarastas EVOTAZ gydomasis poveikis ir išsivystyti atsparumas atazanavirui. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su deksametazono sukeliama CYP3A4 indukcija bei atazanaviro ir (arba) kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Vartojant kartu su kortikosteroidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A, ypač vartojant ilgą laiką, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių veiklos slopinimą, rizika. Reikia apsvarstyti galimą gydymo naudą ir sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką. Jei kartu skiriama ant odos vartojamų kortikosteroidų, jautrių CYP3A4 slopinimui, žr. kortikosteroido preparato charakteristikų santrauką dėl sąlygų ar naudojimo būdų, kurie didina jo sisteminę absorbciją.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
kortikosteroidai, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Sąveika nėra su viena EVOTAZ sudedamąja dalimi netirta. Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su EVOTAZ, gali padidėti jų koncentracijos kraujo plazmoje ir dėl to gali sumažėti kortizolio koncentracijos kraujo serume.	Kartu vartojant EVOTAZ ir kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (pvz., flutikazono propionato arba kitų įkvepiamųjų ar į nosį vartojamų kortikosteroidų) gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių veiklos slopinimą, rizika. Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai galima naudoti pacientui viršija keliamą riziką – tokiu atveju turi būti stebima, ar pacientams nepasireikš sisteminis kortikosteroidų poveikis. Turi būti apsvarstytas alternatyvių kortikosteroidų, kurių metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A, pvz., į nosį ar įkvepiant vartojamo beklometazono, skyrimas, ypač ilgalaikiam vartojimui.
kinazės inhibitoriai fostamatinibas	↑ fostamatinibo aktyvus metabolitas R406 Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir (arba) kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu.	Fostamatinibo vartojant kartu su EVOTAZ, gali padidėti fostamatinibo aktyvaus metabolito R406 koncentracija plazmoje. Reikia stebėti R406 ekspozicijos toksinį poveikį, dėl kurio pasireiškia su doze susiję nepageidaujami reiškiniai, pvz., toksinis poveikis kepenims ir neutropenija. Gali reikėti sumažinti fostamatinibo dozę.
ANTIDEPRESANTAI		
<i>Kiti antidepresantai</i>		
trazodonas	Kartu su EVOTAZ vartojamo trazodono koncentracija plazmoje gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu.	Trazodono kartu su EVOTAZ būtina vartoti atsargiai, reikia apsvarstyti mažesnės trazodono dozės vartojimą.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
VAISTINIAI PREPARATAI NUO EREKCIJOS SUTRIKIMO		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
sildenafilis tadalafilis vardenafilis avanafilis	Sildenafilis, tadalafilis ir vardenafilis metabolizuojami CYP3A4. Vartojant kartu su EVOTAZ, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracija ir sustiprėti su FDE5 inhibitoriais susiję nepageidaujami reiškiniai, įskaitant hipotenziją, regos pokytį, priapizmą. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Pacientus reikia įspėti apie galimą tokių nepageidaujamą poveikį, jeigu jie kartu su EVOTAZ erekcijos sutrikimams gydyti vartoja FDE5 inhibitorių (žr. 4.4 skyrių). Jei gydomas erekcijos sutrikimas, sildenafilį su EVOTAZ rekomenduojama vartoti atsargiai ir mažesnėmis dozėmis (25 mg kas 48 valandas; tadalafilį reikia vartoti atsargiai ir mažesnėmis dozėmis (10 mg kas 72 valandas); vardenafilį reikia vartoti atsargiai ir mažesnėmis dozėmis (ne daugiau kaip 2,5 mg kas 72 valandas). Pacientą būtina atidžiau stebėti, ar neatsiranda nepageidaujamų reakcijų. Avanafilį ir EVOTAZ kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Daugiau informacijos apie EVOTAZ vartojimą su sildenafiliu pateikiama šios lentelės skyriuje PLAUCIŲ ARTERINĖ HIPERTENZIJA.
AUGALINIAI PREPARATAI		
Paprastųjų jonažolių <i>(Hypericum perforatum)</i> preparatai	Paprastųjų jonažolių preparatų vartojant kartu su EVOTAZ, gali reikšmingai sumažėti kobicistato ir atazanaviro koncentracija plazmoje. Tai gali priklausyti nuo CYP3A4 indukcijos. Yra rizika, kad nepasireikš gydomasis poveikis ir atsiras atsparumas atazanavirui (žr. 4.3 skyrių).	EVOTAZ kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
HORMONINIAI KONTRACEPTIKAI		
progestinas / estrogenas	Kartu su atazanaviru vartojant geriamųjų sudėtinių kontraceptikų, jų sudėtyje esančių etinilestradiolio ir noretindrono koncentracija padidėja. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro sukeliamu metabolizmo slopinimu. Kokį poveikį EVOTAZ sukelia kartu vartojamiems progestinui ir estrogenui, nežinoma.	EVOTAZ vartoti kartu su hormoniniais kontraceptikais nerekomenduojama. Patariama naudoti alternatyvų (nehormoninių) patikimą kontracepcijos metodą.
drospirenono / etinilestradiolio 3 mg / 0,02 mg vienkartinė dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą su kobicistato 150 mg kartą per parą)	drospirenono AUC: ↑ 130% drospirenono C_{max}: ↔ drospirenono C_{min}: Neskaičiuotas etinilestradiolio AUC: ↔ etinilestradiolio C_{max}: ↔ etinilestradiolio C_{min}: Neskaičiuotas	Drospirenono koncentracija plazmoje padidėja skiriant drospirenono / etinilestradiolio kartu su atazanaviru / kobicistatu. Jei drospirenonas / etinilestradiolis skiriamas vienu metu su atazanaviru / kobicistatu, yra rekomenduojama stebėti klinikinę būklę, dėl galimos hiperkalemijos.
LIPIDŲ KIEKĮ MODIFIKUOJANČIOS MEDŽIAGOS		
lomitapidas	Lomitapido vartojimas su kokiais nors EVOTAZ komponentais nėra ištirtas. Lomitapido metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4, todėl šio vaistinio preparato skiriant kartu su EVOTAZ, gali padidėti lomitapido koncentracija.	Dėl padidėjusios lomitapido koncentracijos kraujo plazmoje yra potenciali rizika žymiai padidėti transaminazių kiekiui ir hepatotoksiškumui. Lomitapido ir EVOTAZ kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>HMG-KoA reduktazės inhibitoriai</i>		
simvastatinas lovastatinas	Simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A4. Todėl šių vaistinių preparatų skiriant kartu su EVOTAZ, gali padidėti jų koncentracija.	Draudžiama skirti simvastatino ar lovastatino kartu su EVOTAZ, nes padidėja miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika (žr. 4.3 skyrių).
atorvastatino 10 mg vienkartinė dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą su kobicistato 150 mg kartą per parą)	atorvastatino AUC: ↑ 822% atorvastatino C_{max}: ↑ 1785% atorvastatino C_{min}: Neskaičiuotas atazanaviro AUC ↓5% atazanaviro C_{max} ↓7% atazanaviro C_{min} ↓10%	Atorvastatino plazmos koncentracija padidėja, kai yra skiriamas kartu su atazanaviru / kobicistatu. Nerekomenduojama atorvastatino skirti kartu su EVOTAZ.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
pravastatinas fluvastatinas pitavastatinas	Nors sąveika netirta, tačiau kartu su proteazių inhibitoriais vartojant pravastatino arba fluvastatino, gali padidėti jų ekspozicija. Pravastatino nemetabolizuoja CYP3A4. Fluvastatiną iš dalies metabolizuoja CYP2C9. Kartu su EVOTAZ vartojamo pitavastatino koncentracija plazmoje gali padidėti.	Būtinai atsargumas.
rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė) (atazanaviro 300 mg kartą per parą su kobicistato 150 mg kartą per parą)	rozuvastatino AUC: ↑ 242% rozuvastatino C _{max} : ↑ 958% rozuvastatino C _{min} : Neskaiciuotas <i>atazanaviro AUC: ↔</i> <i>atazanaviro C_{max}: ↔</i> <i>atazanaviro C_{min}: ↑ 6%</i>	Rozuvastatino plazmos koncentracija padidėja kai yra skiriamas kartu su atazanaviru / kobicistatu. Jei vaistinius preparatus skirti kartu būtina, negalima viršyti 10 mg rozuvastatino per parą ir saugumui rekomenduojama stebėti klinikinę būklę (pvz., dėl miopatijos).
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
salmeterolis	Skiriant kartu su EVOTAZ, gali padidėti salmeterolio koncentracija ir sustiprėti su salmeterolio poveikiu susiję nepageidaujami reiškiniai. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliama CYP3A4 slopinimu.	Salmeterolio vartoti kartu su EVOTAZ nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
SKALSIŲ DARINAI		
dihidroergotaminas ergometrinas ergotaminas metilergonovinas	EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras.	EVOTAZ kartu su minėtais skalsių dariniais vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
NEUROLEPTKAI		
perfenazinas risperidonas tioridazinas	Gali padidėti kartu su EVOTAZ vartojamų neuroleptikų koncentracija plazmoje. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir (arba) kobicistato sukeliama CYP3A4 ir (arba) CYP2D6 slopinimu.	Gali reikėti mažinti kartu su EVOTAZ vartojamų neuroleptikų, kuriuos metabolizuoja CYP3A ar CYP2D6, dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
OPIOIDAI		
buprenorfinas, kartą per parą, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 300 mg kartą per parą kartu su ritonaviru 100 mg kartą per parą)	buprenorfino AUC ↑67% buprenorfino C_{max} ↑37% buprenorfino C_{min} ↑69% norbuprenorfino AUC ↑105% norbuprenorfino C_{max} ↑61% norbuprenorfino C_{min} ↑101% Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro sukeliamu CYP3A4 ir UGT1A1 sopinimu. Atazanaviro koncentracija reikšmingai nepakito.	Kartu skiriant šių vaistinių preparatų, būtina kliniškai stebėti dėl raminamojo poveikio ir kognityvinės disfunkcijos reiškinių. Gali reikėti mažinti buprenorfino dozę.
buprenorfinas / naloksonas kartu su kobicistatu	buprenorfino AUC: ↑35% buprenorfino C_{max}: ↔ buprenorfino C_{min}: ↑66% naloksono AUC: ↓28% naloksono C_{max}: ↓28% Sąveikos mechanizmas yra susijęs su kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	
metadonas, stabili palaikomoji dozė (atazanaviro 400 mg kartą per parą)	Reikšmingos kartu vartojamo atazanaviro įtakos metadono koncentracijai nenustatyta. Atsižvelgiant į turimus duomenis, kad kobicistatas reikšmingos įtakos metadono koncentracijai nedaro, sąveika EVOTAZ vartojant su metadonu nėra tikėtina.	Kartu su EVOTAZ vartojamo metadono dozės koreguoti nereikia.
PLAUČIŲ ARTERINĖ HIPERTENZIJA		
<i>FDE5 inhibitoriai</i>		
sildenafilis	Skiriant kartu su EVOTAZ, gali padidėti FDE5 inhibitorių koncentracija ir sustiprėti su FDE5 inhibitoriais susiję nepageidaujami reiškiniai. Sąveikos mechanizmas yra susijęs su atazanaviro ir kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plaučių arterinei hipertenzijai gydyti, sildenafilio vartojant kartu su EVOTAZ, nebuvo nustatyta. Draudžiama kartu vartoti sildenafilio, kai jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapinę sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
RAMINAMIEJI/MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
midazolamas triazolamas	Midazolamas ir triazolamas daugiausia metabolizuojami CYP3A4. Vartojant kartu su EVOTAZ, gali reikšmingai padidėti šių benzodiazepinų koncentracija. Remiantis duomenimis, gautais vartojant kitų CYP3A4 inhibitorių, tikėtina, kad skiriant geriamojo midazolamo, jo koncentracija plazmoje bus reikšmingai didesnė. Duomenys, gauti skiriant kitų proteazių inhibitorių kartu su parenteriniu midazolamu, rodo galimą midazolamo koncentracijos plazmoje padidėjimą 3–4 kartus.	EVOTAZ negalima vartoti kartu su triazolamu ar geriamuoju midazolamu (žr. 4.3 skyrių), o kartu su parenteriniu midazolamu reikia vartoti atsargiai. Jei EVOTAZ vartojama kartu su parenteriniu midazolamu, šį derinį reikia skirti intensyvios terapijos ar panašiam skyriuje, kad būtų užtikrinta, jog paciento būklė bus atidžiai stebima, o pasireiškęs galimas kvėpavimo slopinimas ir (arba) pailgėjęs slopinamasis poveikis bus tinkamai gydomi. Reikia tinkamai koreguoti midazolamo dozę, ypač kai vartojamos kartotinės dozės.
buspironas klorazepatas diazepamas estazolamas flurazepamas zolpidemas	Kartu su EVOTAZ vartojamų minėtų raminamųjų/migdomųjų preparatų koncentracija gali padidėti. Sąveikos mechanizmas yra pagrįstas kobicistato sukeliamu CYP3A4 slopinimu.	Gali reikėti mažinti minėtų raminamųjų/migdomųjų preparatų dozę, be to, rekomenduojama stebėti koncentraciją.
VIRŠKINIMO TRAKTO PERISTALTIKĄ VEIKIANTYS PREPARATAI		
cisapridas	EVOTAZ negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4 substratai ir kurių terapinis indeksas yra siauras.	EVOTAZ ir cisaprido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

EVOTAZ vartoti nėštumo metu nerekomenduojama, juo reikia ne pradėti gydyti nėščių pacienčių. Tokiais atvejais rekomenduojamas alternatyvus gydymas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Taip yra dėl žymiai mažesnės kobicistato ekspozicijos ir atitinkamai mažesnės kartu vartojamų antivirusinių vaistinių preparatų, įskaitant atazanavirą, ekspozicijos antrojo ir trečiojo nėštumo trimestro metu, palyginti su pogimdyminiu laikotarpiu.

Nepakanka EVOTAZ tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

EVOTAZ veikliosios medžiagos atazanaviro buvo rasta motinos piene. Nežinoma, ar kobicistatas/metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad

kobicistatas/metabolitai išsiskiria su pienu. Kadangi gali būti perduotas ŽIV bei žindomiems kūdikiams gali atsirasti sunkių nepageidaujamų reakcijų, moterims reikia nurodyti nežindyti gydymo EVOTAZ laikotarpiu.

Vaisingumas

EVOTAZ poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Iki klinikinių vaisingumo ir ankstyvojo embriono vystymosi tyrimų su žiurkėmis metu atazanaviras darė įtaką poravimosi ciklui, tačiau poveikio poravimuisi ar vislumui nebuvo (žr. 5.3 skyrių). Duomenų apie kobicistato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo kobicistato poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EVOTAZ gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Vartojant preparatus, kurių sudėtyje yra atazanaviro ir kobicistato gali pasireikšti galvos svaigimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendrosios EVOTAZ saugumo savybės yra paremtos turimais duomenimis, gautais atazanaviro bei atazanaviro, farmakokinetiškai paskatinto kobicistatu ar ritonaviru, klinikinių tyrimų metu bei duomenimis, gautais po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

EVOTAZ sudėtyje yra atazanaviro ir kobicistato, todėl gali būti tikėtina, kad pasireikš nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekviena atskira veikliąja medžiaga.

III fazės klinikinio tyrimo GS-US-216-0114, metu nepageidaujama reakcija, apie kurią pranešta dažniausiai atazanaviro su farmakokinetiniu paskatinimu kobicistatu grupėje 144 savaičių trukmės laikotarpiu, buvo susijusi su padidėjusiu bilirubino kiekiu (žr. 2 lentelę).

2 kontrolinių klinikinių tyrimų, kuriuose tiriamieji asmenys kartą per parą vartojo 400 mg vieno atazanaviro ar 300 mg atazanaviro su 100 mg farmakokinetiniu paskatinimu ritonaviru, metu nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta dažniausiai, buvo pykinimas, viduriavimas ir gelta. Dažniausiai gelta pasireiškė per kelias dienas ar kelis mėnesius nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniam preparatui esant rinkoje ŽIV infekuotiems pacientams gydytiems atazanaviru su arba be ritonaviro buvo nustatyta lėtinė inkstų liga (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų atvejai yra suskirstyti pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) ir reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $1/1\,000$). Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
nedažni	padidėjęs jautrumas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
dažni	apetito padidėjimas
nedažni	kūno svorio sumažėjimas, kūno svorio padidėjimas, anoreksija

Organų sistemų klasė Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
dažni	nemiga, neįprasti sapnai
nedažni	depresija, miego sutrikimas, dezorientacija, nerimas
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
dažni	galvos skausmas, svaigulys, somnolencija, skonio pojūčio sutrikimas
nedažni	periferinė neuropatija, apalpinimas, amnezija
<i>Akių sutrikimai</i>	
labai dažni	akių pageltimas
<i>Širdies sutrikimai</i>	
nedažni	paroksizminė polimorfinė skilvelinė tachikardija ^a
reti	QTc intervalo pailgėjimas ^a , edema, palpitacija
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
nedažni	hipertenzija
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
nedažni	dusulys
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
labai dažni	pykinimas
dažni	vėmimas, viduriavimas, dispepsija, pilvo skausmas, pilvo tempimas, vidurių pūtimas, burnos džiūvimas
nedažni	pankreatitas, gastritas, aftinis stomatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
labai dažni	gelta
dažni	hiperbilirubinemija
nedažni	hepatitas, tulžies pūslės akmenligė ^a , cholestazė ^a
reti	hepatosplenomegalija, cholecistitas ^a
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
dažni	išbėrimas
nedažni	niežėjimas, daugiaformė eritema ^{a,b} , toksinis odos išbėrimas ^{a,b} , vaistinio preparato sukkelto išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) sindromas ^{a,b} , angioneurozinė edema ^a , dilgėlinė, alopecija
reti	Stevens-Johnson sindromas ^{a,b} , vezikulobuliozinis išbėrimas, egzema, vazodilatacija
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
nedažni	mialgija, raumenų atrofija, artralgija
reti	miopatija
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
nedažni	inkstų akmenligė ^a , hematurija, proteinurija, polakiurija, intersticinis nefritas, lėtinė inkstų liga ^a
reti	inkstų skausmas
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
nedažni	ginekomastija

Organų sistemų klasė Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
dažni	nuovargis
nedažni	karščiavimas, astenija, krūtinės skausmas, bendrasis negalavimas
reti	eisenos sutrikimas

^a Šios nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką metu; vis dėlto jų dažnis buvo įvertintas remiantis statistiniais apskaičiavimais, atsižvelgiant į bendrą atazanaviro (su ritonaviru arba be jo) vartojusių pacientų skaičių atsitiktinių imčių kontroliuotų ir kitų atliktų klinikinių tyrimų metu (n = 2321).

^b Daugiau informacijos pateikiama poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imuninio reaktyvinimo sindromas ir autoimuniniai sutrikimai

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos deficitas prieš pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomes arba likusias oportunistines infekcijas. Buvo pranešta apie imuninės sistemos reaktyvinimo metu pasireiškiančius autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai gali pasireikšti po daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas ir susiję sindromai

Pasireiškiantis odos bėrimas paprastai yra nesunkus ar vidutinio sunkumo makulopapulinis odos išbėrimas, kuris atsiranda per pirmąsias 3 savaites nuo atazanaviro vartojimo pradžios.

Atazanaviro vartojantiems pacientams pastebėta Stevens-Johnson sindromo (SJS), daugiaformės eritemos bei toksinio odos išbėrimo ir vaistinio preparato sukulto išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) sindromo atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nustatyta, kad kobicistatas (sudedamoji EVOTAZ medžiaga) mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirenso, kadangi slopina kreatinino sekreciją kanalėliuose. Vien tik dėl kobicistato slopinamojo poveikio pasireiškiantis kreatinino kiekio serume padidėjimas nuo pradinio rodmenio paprastai nebūna didesnis kaip 0,4 mg/dl.

GS-US-216-0114 tyrimo metu apskaičiuotojo kreatinino klirenso sumažėjimas pasireiškė ankstyvuojų gydymo kobicistatu laikotarpiu, po to rodmuo tapo stabilus. Pagal Cockcroft-Gault metodą apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) vidurkio ($\pm$ SN) pokytis po 144 gydymo savaičių buvo $-15,1 \pm 16,5$ ml/min. pacientų, kurie vartojo atazanaviro (kartu su farmakokinetiniu skatinimu kobicistatu) bei emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotos dozės derinio, grupėje ir $-8,0 \pm 16,8$ ml/min. pacientų, kurie vartojo atazanaviro (kartu su farmakokinetiniu skatinimu ritonaviru) bei emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotos dozės derinio grupėje.

Poveikis kepenims

GS-US-216-0114 tyrimo metu per 144 gydymo savaites hiperbilirubinemija ($> 1 \times$ VNR) pasireiškė dažnai: 97,7% pacientų, kurie vartojo atazanaviro (kartu su farmakokinetiniu skatinimu kobicistatu)

bei emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotos dozės derinio, ir 97,4% pacientų, kurie vartojo atazanaviro (kartu su farmakokinetiniu skatinimu ritonaviru) bei emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotos dozės derinio. Vis dėlto didesnei procentinei daliai pacientų, kurie vartojo atazanaviro kartu su farmakokinetiniu skatinimu kobicistatu, bendro bilirubino kiekis padidėjo $> 2 \times \text{VNR}$, palyginti su pacientais, kurie vartojo atazanaviro kartu su farmakokinetiniu skatinimu ritonaviru (88,0% ir 80,9%). Tiriamojo vaistinio preparato nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su bilirubinu, dažnis buvo mažas ir panašus abiejose grupėse (4,9% farmakokinetinio skatinimo kobicistatu grupėje ir 4,0% farmakokinetinio skatinimo ritonaviru grupėje). Alanino aminotransferazės ar aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}$ nustatytas 12,8% pacientų farmakokinetinio skatinimo kobicistatu grupėje ir 9,0% pacientų farmakokinetinio skatinimo ritonaviru grupėje.

Laboratorinių tyrimų pakitimai

Gydant atazanaviru su vienu ar daugiau NATI, dažniausiai padidėja bendras bilirubino kiekis, daugiausia padidėja netiesioginio [nekonjuguoto] bilirubino kiekis (87% 1, 2, 3 arba 4 laipsnio). 3 arba 4 laipsnio bendro bilirubino kiekio padidėjimas buvo nustatytas 37% atvejų (6% - 4 laipsnio). 53% anksčiau jau gydytų pacientų, kuriems skirta atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 95 savaites, nustatyta 3-4 laipsnio bendro bilirubino kiekio padidėjimas. Tarp anksčiau negydytų ligonių, kuriems skirta atazanaviro 300 mg ir ritonaviro 100 mg derinio kartą per parą vidutiniškai 96 savaites, 48% nustatyta 3-4 laipsnio bendro bilirubino kiekio padidėjimas (žr. 4.4 skyrių).

Kiti žymesni klinikinių laboratorinių tyrimų pakitimai (3 arba 4 laipsnio) nustatyti $\geq 2\%$ pacientų, gydytų atazanaviru kartu su vienu ar daugiau NATI: kreatinkinazės aktyvumo padidėjimas (7%), alanino aminotransferazės/serumo glutamino-piruvato transaminazės (ALT/SGPT) aktyvumo padidėjimas (5%), mažas neutrofilų skaičius (5%), aspartato aminotransferazės/serumo glutamino-oksaloacto transaminazės (AST/SGOT) aktyvumo padidėjimas (3%) ir lipazės aktyvumo padidėjimas (3%).

Dviem procentams pacientų, gydytų atazanaviru, tuo pačiu metu nustatyta ir 3-4 laipsnio ALT/AST aktyvumo padidėjimas, ir 3-4 laipsnio bendro bilirubino kiekio padidėjimas.

Vaikų populiacija

Vaikai nuo 3 mėnesių ir jaunesni nei 12 metų

Nuo 3 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų amžiaus vaikų vidutinė gydymo atazanaviru trukmė klinikinių tyrimų metu buvo 115 savaičių. Šių tyrimų metu gauti vaistinio preparato saugumo savybių duomenys buvo iš esmės panašūs į suaugusiųjų tyrimų duomenis. Gauta pranešimų apie vaikams pasireiškusius besimptomės pirmojo laipsnio (23%) ir antrojo laipsnio (1%) atrioventrikulinės blokados atvejus. Dažniausiai praneštas laboratorinių tyrimų rodmenų nenormalus pokytis atazanaviro vartojusiems vaikams buvo padidėjęs bendro bilirubino kiekis ($\geq 2,6$ karto viršijo VNR, 3-4 laipsnio), tai pasireiškė 45% pacientų.

Vaikai nuo 12 iki 18 metų ir sveriantys daugiau nei 35 kg

Atazanaviro vartojimo su kobicistatu ir dviem NATI (N = 14) saugumas buvo tirtas 48 savaites atviro klinikinio tyrimo (GS-US-216-0128) metu, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti virusologiškai nuslopinti vaikai nuo 12 iki 18 metų. Šiame tyrime atazanaviro ir kobicistato saugumo duomenys buvo panašūs kaip ir suaugusiųjų.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, papildomai infekuoti hepatito B ir (arba) hepatito C virusu

Tokiems papildomai hepatitais B ir (arba) C infekuotiems pacientams pradinio kepenų transaminazės aktyvumo padidėjimo tikimybė buvo didesnė, palyginti su pacientais, nesergančiais lėtiniu virusiniu hepatitu. Bilirubino kiekio padidėjimo atvejų dažnio skirtumų tarp sergančių ir nesergančių virusiniu hepatitu pacientų nenustatyta. Gydymo sukulto hepatito pasireiškimo dažnumas arba transaminazių aktyvumo padidėjimas papildomai infekuotiems pacientams buvo panašus atazanaviro ir palyginamojoje grupėje (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurie taip pat serga lėtinio hepatito B arba hepatito C viruso infekcija

3,6% tiriamųjų, dalyvavusių GS-US-216-0114 tyrime, buvo teigiami hepatito B viruso paviršiniam antigenui ir 5,3% – serologiškai teigiami hepatito C virusui. Daugumai tiriamųjų, turėjusių reikšmingų kepenų funkcijos tyrimų anomalijų, buvo rastas nenormalus pradinis transaminazių (AST arba ALT) aktyvumas, kartu esanti lėtinė ar ūminė hepatito B ar C infekcija, jie kartu vartojo kepenims toksinių vaistinių preparatų (pvz., izoniazidą), sirgo alkoholizmu arba piktnaudžiavo alkoholiniais gėrimais.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Patirtis apie EVOTAZ perdozavimą žmonėms yra ribota.

Specifinio priešnuodžio EVOTAZ perdozavimo atveju nėra. EVOTAZ perdozavimo atveju pacientą būtina stebėti, ar nepasireiškia toksinis poveikis. Gydymas turi apimti bendrąsias palaikomąsias priemones, įskaitant gyvybinių funkcijų ir EKG stebėjimą bei paciento klinikinės būklės stebėjimą. Atazanaviras ir kobicistatas yra ekstensyviai metabolizuojami kepenyse ir didele dalimi jungiasi prie baltymų, todėl nėra tikėtina, kad dializė būtų naudinga šalinant reikšmingą vaistinio preparato kiekį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo priešvirusiniai vaistiniai preparatai, priešvirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti (deriniai), ATC kodas – J05AR15.

Veikimo mechanizmas

EVOTAZ yra fiksuotos dozės antivirusinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra atazanaviras, farmakokinetiškai sustiprintas kobicistatu.

Atazanaviras

Atazanaviras yra azapeptidas ŽIV-1 proteazių inhibitorius (PI). Šis junginys selektyviai slopina viruso specifinio Gag-Pol baltymo gamybą ŽIV-1 infekuotose ląstelėse. Taip trukdoma formuoti subrendusiems virionams ir infekuoti kitas ląsteles.

Kobicistatas

Kobicistatas yra selektyvus mechanizmu paremtas citochromo P450 CYP3A pogrupio inhibitorius. Kobicistato sukeliamas su CYP3A susijusio metabolizmo slopinimas didina sisteminę ekspoziciją CYP3A substratų, pvz., atazanaviro, jei jų biologinis prieinamumas yra ribotas ir pusinės eliminacijos laikas yra sutrumpėjęs dėl nuo CYP3A priklausomo metabolizmo.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Atazanaviras

Atazanaviras slopina ŽIV-1 (įskaitant visus ištirtus potipius) ir ŽIV 2 virusus ląstelių kultūrose.

Kobicistatas

Kobicistas antivirusinio poveikio nesukelia.

Farmakodinaminis poveikis

Kobicistato poveikis atazanaviro farmakokinetikai

Antivirusinis EVOTAZ poveikis yra susijęs su atazanaviru. Kobicistato kaip farmakokinetinio atazanaviro skatintojo poveikis įrodytas farmakokinetikos tyrimų metu. Šių farmakokinetikos tyrimų metu kartu su 150 mg kobicistato doze vartotos 300 mg atazanaviro dozės sukelta ekspozicija atitiko ekspoziciją, kai kaip farmakokinetinio skatintojo buvo vartojama 100 mg ritonaviro dozė. EVOTAZ yra biologiškai ekvivalentiškas kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato doze vartojamai 300 mg atazanaviro dozei (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Negydyti ŽIV-1 infekuoto pacientai

Kartu su kobicistatu vartojamo atazanaviro saugumas ir veiksmingumas gydant ŽIV-1 infekuotus pacientus, kurių pradinis apskaičiuotasis kreatinino klirensas buvo didesnis kaip 70 ml/min. ir kurie anksčiau nebuvo gydyti (n = 692), buvo vertinami atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuoto III fazės tyrimo GS-US-216-0114 metu.

Pacientai buvo priskirti atsitiktinėms imtims santykiu 1:1 ir kartą per parą vartojo arba atazanaviro 300 mg dozę kartu su kobicistato 150 mg doze, arba atazanaviro 300 mg dozę kartu su ritonaviro 100 mg doze, kiekvienu atveju kartu buvo skiriamas bazinis gydymas tenofoviro DF 300 mg ir emtricitabino 200 mg fiksuotos dozės derinio tabletėmis. Priskyrimas atsitiktinėms imtims buvo stratifikuotas pagal ŽIV-1 RNR kiekį ($\leq 100\,000$ kopijų/ml arba $> 100\,000$ kopijų/ml). Antivirusinė reakcija buvo vertinama abiejose gydymo grupėse ir buvo apibūdinama kaip nenustatomo virusų kiekio (< 50 ŽIV-1 RNR kopijų/ml) pasiekimas. Buvo žinoma, kad tyrimo pradžioje virusai buvo jautrūs atazanaviro, emtricitabino ir tenofoviro DF poveikiui.

Atazanaviro derinio su kobicistatu bei atazanaviro derinio su ritonaviru grupių pacientų demografinės ir pradinės ypatybės buvo panašios. Tiriamųjų amžiaus mediana buvo 36 metai (diapazonas nuo 19 iki 70). Pradinio ŽIV-1 RNR kiekio plazmoje mediana buvo $4,81 \log_{10}$ kopijų/ml (diapazonas – nuo 3,21 iki 6,44). Pradinio CD4⁺ ląstelių kiekio mediana buvo $352/\text{mm}^3$ (diapazonas – nuo 1 iki 1 455), 16,9% pacientų turėjo $\leq 200/\text{mm}^3$ CD4⁺ ląstelių. 39,7 % tiriamųjų pradinis virusų kiekis buvo didesnis kaip 100 000 kopijų/ml. Tyrimo GS-US-216-0114 metu 48 ir 144 savaitę gauti gydymo rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. Su virusų kiekiu susijusios baigtys taikant atsitiktinai priskirtą gydymą tyrimo GS-US-216-0114 metu 48^a ir 144^b savaitę

	48 savaitė		144 savaitė	
	Atazanaviras kartu su kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanaviras kartu su ritonaviru ^f (n = 348)	Atazanaviras kartu su kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanaviras kartu su ritonaviru ^f (n = 348)
Sėkmingas antivirusinis gydymas ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	85%	87%	72%	74%
Skirtumas tarp gydymo grupių	-2,2% (95% PI = 7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% PI = 8,7%, 4,5%)	
Nesėkmingas antivirusinis gydymas^c	6%	4%	8%	5%
Duomenų apie virusų kiekį nebuvimas 48 savaitės ar 144 savaitių vertinamuoju laikotarpiu	9%	9%	20%	21%

	48 savaitė		144 savaitė	
	Atazanaviras kartu su kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanaviras kartu su ritonaviru ^f (n = 348)	Atazanaviras kartu su kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanaviras kartu su ritonaviru ^f (n = 348)
Tiriamąo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas dėl NR arba mirties ^d	6%	7%	11%	11%
Tiriamąo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas dėl bet kokių priežasčių ir paskutinis turimas ŽIV-1 RNR kiekio rodmuo < 50 kopijų/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Duomenų vertinamuoju laikotarpiu nėra, bet tiriamąo vaistinio preparato vartojimas tęsiamas	0%	0%	< 1%	< 1%

^a 48 savaitės vertinamasis laikotarpis buvo tarp 309 ir 378 dienų (imtinai)

^b 144 savaitės vertinamasis laikotarpis buvo tarp 967 ir 1 050 dienų (imtinai)

^c Įskaitant tiriamuosius, kurių rodmuo buvo ≥ 50 kopijų/ml 48 ar 144 savaitės vertinamuoju laikotarpiu, tiriamuosius, kurie tiriamąo vaistinio preparato vartojimą nutraukė anksčiau dėl veiksmingumo nebuvimo ar išnykimo, tiriamuosius, kurie tiriamąo vaistinio preparato vartojimą nutraukė dėl kitokios priežasties nei nepageidaujamas reiškinys, mirtis ar veiksmingumo nebuvimas ar išnykimas ir nutraukimo metu virusų kiekis buvo ≥ 50 kopijų/ml.

^d Įskaitant tiriamuosius, kurie tiriamąo vaistinio preparato vartojimą nutraukė dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) ar mirties bet kuriame laiko taške nuo 1 dienos iki vertinamojo laikotarpio, jei tai lėmė, kad negauta duomenų apie virusų kiekį gydymo metu specifiniu vertinamuoju laikotarpiu.

^e Įskaitant tiriamuosius, kurie tiriamąo vaistinio preparato vartojimą nutraukė dėl kitos priežasties nei nepageidaujamas reiškinys, mirtis ar veiksmingumo nebuvimas ar išnykimas, pvz., buvo atsiimtas sutikimas dalyvauti tyrime arba paciento nebebuvo įmanoma stebėti.

^f Plius bazinis gydymas emtricitabino 200 mg ir tenofoviro DF 300 mg fiksuotos dozės deriniu.

Atazanaviro, vartojamo kartu su kobicistatu ir emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotos dozės deriniu, poveikis siekiant, kad ŽIV-1 RNR kiekis būtų < 50 kopijų/ml, nenusileido atazanaviro, vartojamo kartu su ritonaviru ir emtricitabino ir tenofoviro DF fiksuotos dozės deriniu, poveikiui.

Tyrimo GS-US-216-0114 metu vidutinis CD4⁺ ląstelių kiekio padidėjimas 48 ir 144 savaitę buvo atitinkamai 213 ir 310 ląstelių/mm³ atazanaviro kartu su farmakokinetiniu skatinimu kobicistatu bei 219 ir 332 ląstelės/mm³ atazanaviro kartu su farmakokinetiniu skatinimu ritonaviru vartojusiems pacientams.

Atsparumas

Atsparumo EVOTAZ ypatybės lemia atazanaviras. Kobicistatas virusų neveikia, todėl atsparumą ŽIV sukeliančių mutacijų selekcijos neskatina.

Atazanaviras

Klinikinių tyrimų metu anksčiau vaistiniaisi preparatais nuo retrovirusų negydytiems pacientams vartojant nesustiprinto poveikio atazanavirą nustatyta, kad I50L substitucija, kartais kartu su A71V substitucija, rodo atsparumą atazanavirui. Atsparumo atazanavirui ribos svyravo tarp 3,5 ir 29 kartų, fenotipinį kryžminį atsparumą kitiems PI rodančių duomenų negauta. Daugiau informacijos pateikiama REYATAZ preparato charakteristikų santraukoje.

Atazanaviras su kobicistatu

Duomenų apie atsparumo atazanavirui, kurio poveikis stiprinamas kobicistatu, pasireiškimą yra nedaug.

Paėmus asmenis, kuriems tyrimo GS-US-216-0114 metu per 144 savaites nustatytas gydymo 300 mg atazanaviro ir 150 mg kobicistato deriniu prieš virusus neveiksmingumas, įvertinami genotipiniai suporuotų (pradinių ir paimtų pasireiškus gydymo neveiksmingumui) izoliatų duomenys gauti iš visų 21 tiriamojo (21 iš 344, t.y. 6% visų tiriamųjų). 3 iš šių 21 atvejų rastas su atsparumu emtricitabinui susijusi M184V substitucija. Su atsparumu tenofovirui susijusios K65R arba K70E substitucijos ar kokios nors su pirminiu atsparumu proteazės inhibitoriams susijusios substitucijos nė vienu atveju nerasta. Įvertinami genotipiniai duomenys gauti visiems 19 iš 348 (5%) tiriamųjų, kurių gydymas nuo virusų 300 mg atazanaviro ir 100 mg ritonaviro deriniu buvo neveiksmingas. 1 iš šių 19 atvejų rastas su atsparumu emtricitabinui susijusi M184V substitucija, be su atsparumu tenofovirui ar proteazės inhibitoriams susijusios substitucijos.

Vaikų populiacija

Vaikai nuo 3 mėnesių ir jaunesni nei 12 metų arba sveriantys mažiau nei 35 kg

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ŽIV-1 infekuotų vaikų gydymo EVOTAZ tyrimų duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Vaikai nuo 12 iki 18 metų ir sveriantys daugiau nei 35 kg

Atazanaviro ir kobicistato derinio saugumas ir veiksmingumas buvo tirtas atvirame 2/3 fazės tyrime GS-US-216-0128, kuriame dalyvavo ŽIV-1 infekuoti virusologiškai nuslopinti vaikai nuo 12 iki 18 metų, kurių kreatinino klirensas gydymo pradžioje buvo ≥ 90 ml/min. Keturiolika pacientų vartojo atazanaviro 300 mg kartą per parą ir kobicistato 150 mg kartą per parą, kurie buvo skiriami kartu su baziniu gydymu, sudarytu iš dviejų NATI.

Amžiaus mediana buvo 14 metų (svyravo nuo 12 iki 17 metų), pacientų svorio mediana buvo 52,7 kg (svyravo nuo 46,5 iki 63,3 kg); 71 % buvo vyrai; 57 % buvo azijiečiai, 29 % buvo baltodžiai ir 14 % buvo juodaodžiai. Gydymo pradžioje 13 iš 14 tiriamųjų ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje buvo < 50 kopijų/ml ir vienam – 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR.

Pacientams, gydytiems atazanaviro ir kobicistato deriniu CD4⁺ ląstelių skaičiaus ir CD4⁺% mediana gydymo pradžioje buvo atitinkamai 770 ląstelių/mm³ (svyravo nuo 486 iki 1765) ir 33 % (svyravo nuo 23 % iki 45 %). 48 tyrimo savaitę 93 % (13 iš 14) pacientų ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje išliko < 50 kopijų/ml, o CD4⁺ ląstelių skaičiaus ir CD4⁺% pokyčio nuo pradinio lygio mediana buvo atitinkamai -60 ląstelių/mm³ and -0,3 %. Trims iš 14 pacientų buvo atlikta atsparumo analizė: 1 pacientui proteazės ar atvirkštinės transkriptazės atsparumas nebuvo nustatytas, o 2 - trūko duomenų dėl nepavykusio tyrimo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viena EVOTAZ tabletė yra biologiniu požiūriu ekvivalentiška vienai atazanaviro kapsulei (300 mg) ir vienai kobicistato tabletei (150 mg), sveikiems savanoriams pavartojus vienkartinę dozę ir kartu nedaug pavalgus (n=62).

Toliau pateikiami teiginiai yra susiję su farmakokinetinėmis atazanaviro, vartojamo kartu su kobicistatu, arba atskirų EVOTAZ sudedamųjų medžiagų savybėmis.

Absorbcija

Tyrimo metu ŽIV infekuotiems pacientams (n = 22) buvo nurodyta kartą per parą su maistu vartoti atazanaviro 300 mg dozę kartu su kobicistato 150 mg doze. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, atazanaviro C_{max}, AUC_{tau} ir C_{tau} (vidurkis $\pm$ SN) rodmenys buvo atitinkamai $3,9 \pm 1,9$ µg/ml, $46,1 \pm 26,2$ µg•val./ml ir $0,80 \pm 0,72$ µg/ml. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, kobicistato C_{max},

AUC_{tau} ir C_{tau} (vidurkis $\pm$ SN) rodmenys buvo atitinkamai $1,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $11,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ir $0,05 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 22$).

Maisto poveikis

Pavartojus vienkartinę EVOTAZ dozę ir kartu nedaug pavalgius (336 kcal, 5,1 g riebalų, 9,3 g baltymų), atazanaviro C_{max} padidėjo 42%, atazanaviro AUC padidėjo 28%, kobicistato C_{max} padidėjo 31% ir kobicistato AUC padidėjo 24%, palyginti su rodmenimis, būnančiais nevalgius. Vienkartinę EVOTAZ dozę pavartojus su riebiu maistu (1 038 kcal, 59 g riebalų, 37 g baltymų), atazanaviro C_{max} padidėjo 14 %, o atazanaviro AUC ar kobicistato ekspozicija (C_{max}, AUC) palyginti su rodmenimis, būnančiais nevalgius, nepakito. Po riebaus maisto pavartojimo išgerto atazanaviro koncentracija 24 valandų laikotarpiu dėl absorbcijos sulėtėjimo padidėjo maždaug 23%; T_{max} mediana padidėjo nuo 2,0 iki 3,5 valandos. Po riebaus valgio C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 36 % ir 25 % mažesni negu po lengvo valgio, tačiau 24 val. atazanaviro koncentracija pavartojus EVOTAZ lengvo ir riebaus valgio metu buvo panaši. Siekiant padidinti biologinį prieinamumą, EVOTAZ reikia vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Atazanaviras

Apie 86 % atazanaviro jungiasi su žmogaus serumo baltymais, kai jo koncentracija yra nuo 100 ng/ml iki 10 000 ng/ml. Atazanaviras vienodai jungiasi ir su alfa-1-rūgšties glikoproteinu (ARG), ir su albuminu (atitinkamai 89 % ir 86 %, esant koncentracijai 1 000 ng/ml). Kartotinių dozių tyrimo metu ŽIV infekuotiems pacientams 12 savaitių kartą per parą su lengvu valgiu vartojant 400 mg atazanaviro dozę, atazanaviro buvo aptinkama smegenų skystyje ir spermoje.

Kobicistatas

97–98% kobicistato prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis vaistinio preparato koncentracijos plazmoje ir kraujyje santykis buvo 2.

Biotransformacija

Atazanaviras

Tyrimais su žmonėmis ir *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, buvo nustatyta, kad atazanaviras daugiausia metabolizuojamas CYP3A4 izofermento iki oksiduotų metabolitų. Tada metabolitai yra išskiriami į tulžį nesujungti arba gliukuronizuoti. Nedidelė dalis vaistinio preparato metabolizuojama vykstant N-dealkilinimui ir hidrolizei. Iš šių metabolitų apibūdinti du nereikšmingi, randami plazmoje. *In vitro* nė vienas metabolitas neturėjo antivirusinio poveikio

Kobicistatas

CYP3A (daugiausia) ir CYP2D6 (šiek tiek) sukelia kobicistato oksidaciją, gliukuroninimo nebūna. Pavartojus geriamojo [¹⁴C] kobicistato, 99% radioaktyvumo plazmoje buvo susiję su nepakitusiu kobicistatu. Šlapime ir išmatose nustatomas mažas metabolitų kiekis, metabolitai įtakos CYP3A slopinančiam kobicistato poveikiui nedaro.

Eliminacija

Atazanaviras

Suvartojus vienkartinę 400 mg [¹⁴C]atazanaviro dozę, 79% ir 13% bendrojo radioaktyvumo nustatyta atitinkamai išmatose ir šlapime. Nepakitusio preparato dalis išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 20% ir 7% suvartotos dozės. Vartojant 800 mg kartą per parą, su šlapimu per 2 kitas savaites pašalinoma 7% nepakitusio vaistinio preparato. ŽIV infekuotiems suaugusiems pacientams ($n=33$, apibendrinti tyrimų duomenys) kartą per parą su lengvu valgiu vartojant 300 mg atazanaviro dozę kartu su 100 mg ritonaviro doze ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, vidutinis atazanaviro pusinės eliminacijos laikas tarp dozių buvo 12 val.

Kobicistatas

Pavartojus geriamojo [^{14}C]kobicistato, 86% ir 8,2% dozės buvo nustatyta atitinkamai išmatose ir šlapime. Kobicistato galutinio pusinės eliminacijos iš plazmos laiko mediana po kobicistato pavartojimo yra 3–4 valandos.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Atazanaviras

Kartą per parą vartojant 200–800 mg atazanaviro dozes, farmakokinetika yra netiesinė: AUC ir $C_{\max}$ didėja labiau nei proporcinga dozės didėjimui.

Kobicistatas

Vartojant 50–400 mg dozę, kobicistato ekspozicija yra netiesinė: rodmenys didėja labiau nei proporcinga dozės didėjimui, tai atitinka mechanizmu paremtą CYP3A slopinimą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Atazanaviras

Sveikiems žmonėms per inkstus maždaug 7% suvartotos dozės buvo išskiriama nepakitusio atazanaviro pavidalu. Nėra atazanaviro, vartojamo kartu su kobicistatu, farmakokinetinių duomenų pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Kartotinių kartą per parą vartojamų 400 mg atazanaviro dozių poveikis ištirtas suaugusiems pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų sutrikimas ($n=20$), įskaitant pacientus, kuriems buvo atliekama hemodializė. Nors šis tyrimas turi tam tikrų apribojimų (t. y. nebuvo tirta nesusijungusio vaistinio preparato koncentracija), jo rezultatai rodo, kad pacientų, kuriems atliekama hemodializė, organizme atazanaviro farmakokinetikos rodmenys sumažėja 30–50%, lyginant su pacientų, kurių inkstų funkcija normali, rodmenimis. Tokio sumažėjimo mechanizmas nežinomas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius)

Kobicistatas

Kobicistato farmakokinetikos tyrimas atliktas su ŽIV-1 neinfekuotais tiriamaisiais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.). Reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų, vertinant pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir sveikų pacientų rodmenis, nenustatyta, tai atitinka mažą kobicistato inkstų klirensą.

Sutrikusi kepenų funkcija

Atazanaviras

Atazanaviras daugiausia metabolizuojamas ir išskiriamas kepenyse. Sutrikusios kepenų funkcijos įtaka kartu su kobicistatu vartojamo atazanaviro farmakokinetikai nebuvo tirta. Tikėtina, kad su kobicistatu vartojamo atazanaviro koncentracija gali padidėti pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kobicistatas

Kobicistat daugiausia metabolizuojamas ir išskiriamas kepenyse. Kobicistato farmakokinetikos tyrimas atliktas su ŽIV-1 neinfekuotais tiriamaisiais, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh). Reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų, vertinant pacientų, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, ir sveikų pacientų rodmenis, nenustatyta. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal Child-Pugh) įtaka kobicistato farmakokinetikai netirta.

Senyvi pacientai

Atazanaviro ir kobicistato (vartojamų atskirai ar derinyje) farmakokinetika senyvų (65 metų ir vyresnių) žmonių organizmuose netirta.

Vaikų populiacija

Vaikai nuo 3 mėnesių ir jaunesni nei 12 metų

Duomenų apie atazanaviro ir kobicistato derinio farmakokinetiką vaikų nuo 3 mėnesių ir jaunesnių nei 12 metų organizmuose nėra.

Vaikai nuo 12 iki 18 metų ir sveriantys daugiau nei 35 kg

Vaikų nuo 12 iki 18 metų, GS-US-216-0128 tyrime vartojusių atazanaviro ir kobicistato derinį ($n = 14$), atazanaviro ir kobicistato ekspozicija organizme (AUC_{tau} , C_{max} , and C_{trough}) buvo didesnė (nuo 24 % iki 180 %) nei suaugusiųjų, tačiau padidėjimas nebuvo įvertintas kaip kliniškai reikšmingas, nes suaugusiųjų ir vaikų saugumo duomenys buvo panašūs.

Lytis

Su lytimi susijusių kliniškai reikšmingų atazanaviro ar kobicistato farmakokinetikos skirtumų nėra.

Rasė

Su etnine kilme susijusių kliniškai reikšmingų atazanaviro ar kobicistato farmakokinetikos skirtumų nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

3 mėnesių trukmės geriamojo kombinuotojo atazanaviro ir kobicistato preparato toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis metu sąveikos sukeliama toksinio poveikio ar adityvaus arba sinergetinio toksinio poveikio nenustatyta. Palyginti su atskirai vartojamų preparatų savybėmis, visi gauti duomenys gali būti priskiriami arba atazanaviro, arba kobicistato poveikiui.

Farmakologinio poveikio tyrimų *ex vivo* su traušiais metu išpreparuotos širdys buvo veikiamos atazanaviru, kobicistatu arba jų deriniu. Kiekvienas atskirai vartojamas preparatas sukėlė poveikį kairiojo skilvelio kontraktilumui ir prailgino PR intervalą, kai koncentracija buvo mažiausiai 35 kartus didesnė, palyginti su atskirų atazanaviro ir kobicistato C_{max} vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD). Vartojant derinį, aiškaus adityvaus arba sinergetinio poveikio kardiovaskulinei sistemai, kai koncentracija buvo mažiausiai 2 kartus didesnė, palyginti su atskirų atazanaviro ir kobicistato C_{max} vartojant žmonėms rekomenduojamą dozę (ŽRD), nenustatyta.

Toliau nurodomi teiginiai atspindi atskirų EVOTAZ veikliųjų medžiagų ikiklinikinius saugumo duomenis.

Atazanaviras

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose, atliktuose su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, atazanaviro toksinis poveikis paprastai apsiribojo kepenimis. Dažniausiai jis pasireiškė minimaliu ar vidutiniu bilirubino kiekio ir kepenų fermentų aktyvumo serume padidėjimu, hepatoceliuline vakuolizacija ir hipertrofija, ir tik pelių patelėms pasireiškė atskirų kepenų ląstelių nekrozė. Kepenų rodmenų pokyčius sukelianti atazanaviro sisteminė ekspozicija pelėms (patinams), žiurkėms ir šunims buvo bent jau ekvivalentiška būnančiai žmonėms kartą per parą vartojant 400 mg dozę. Pelių patelėms atazanaviro ekspozicija, kuriai esant pasireiškia atskirų ląstelių nekrozė, buvo 12 kartų didesnė nei būna žmonėms kartą per parą vartojant 400 mg dozę. Cholesterolio ir gliukozės kiekis serume minimaliai ar vidutiniškai padidėjo žiurkėms, tačiau pelėms ir šunims to nestebėta.

Tyrimais *in vitro* nustatyta, kad klonuoti žmogaus širdies ląstelių kalio kanalai (hERG) buvo slopinami 15 %, esant tokiai atazanaviro koncentracijai (30 μ M), kuri atitinka 30 kartų didesnę vaistinio preparato koncentraciją, nei būna C_{max} žmonėms. Tiriant triušį Purkinje skaidulas nustatyta, kad panaši atazanaviro koncentracija 13% padidino veikimo potencialo trukmę (APD_{90}).

Elektrokardiografiniai pokyčiai (sinusinė bradikardija, PR, QT intervalų ir QRS komplekso pailgėjimas) buvo nustatyti tik pradinio 2 savaičių geriamojo preparato toksinio poveikio tyrimo su šunimis metu. Vėlesni 9 mėnesių trukmės geriamojo preparato toksinio poveikio tyrimai su šunimis parodė, kad su vaistiniu preparatu susijusių EKG pokyčių nėra. Šių ikiklinikinių tyrimų duomenų

klinikinė reikšmė nežinoma. Negalima atmesti galimo šio vaistinio preparato poveikio širdžiai žmonėms (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Reikia atsižvelgti į tai, kad perdozavus gali pailgėti PR intervalas (žr. 4.9 skyrių).

Vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi tyrimo metu žiurkėms atazanaviras pakeitė rujos ciklą, bet neturėjo įtakos poravimuisi ir vislumui. Žiurkėms ir triušiams nestebėta teratogeninio veikimo, vartojant patelei toksiškas dozes. Vaikingoms triušių patelėms vartojant 2-4 kartus didesnes dozes už tas, kurios buvo vartojamos galutiniame poveikio embriono vystymuisi tyrime, buvo stebimi dideli nudvėsusių ar dvesiančių patelių skrandžio ir žarnyno pakenkimai. Vertinant žiurkių prenatalinį ir postnatalinį išsivystymą, atazanaviras sukėlė laikiną kūno svorio sumažėjimą jaunikliams, vartojant patelei toksiškas dozes. Bendra atazanaviro ekspozicija, skiriant jį triušių patelėms vaikingumo metu toksinėmis dozėmis, buvo tokia pat ar šiek tiek didesnė negu būna žmonėms kartą per parą vartojant 400 mg dozę.

Atazanaviras neveikė *Ames* reversinės mutacijos, bet sukėlė chromosomų aberacijas *in vitro* tiek sužadinus metabolizmą, tiek ir jo neskatinant. *In vivo* tyrimų su žiurkėmis metu atazanaviras nesužadino mikrobranduolių kaulų čiulpuose, taip pat nebuvo stebėta DNR pakenkimo dvylikapirštėje žarnoje (comet tyrimas) ar nenumatyto DNR atitaisymo kepenyse, kai koncentracija plazmoje ir audiniuose buvo didesnė už sukeliančią klastogeninį poveikį *in vitro*.

Ilgalaikių atazanaviro kancerogeninio poveikio tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu tik pelių patelėms buvo stebimas padidėjęs gerybinių kepenų adenomų atvejų dažnis. Tikėtina, kad padidėjęs gerybinių kepenų adenomų dažnis pelių patelėms buvo antrinis dėl citotoksinių kepenų pokyčių, pasireiškiančių atskirų ląstelių nekroze. Manoma, kad tai nereikšminga žmonėms, kai susidaro terapinė ekspozicija. Navikų pelių ir žiurkių patinų organizme nenustatyta.

Atazanaviras padidino jaučio ragenos padrumzlėjimą *in vitro* akies sudirginimo tyrime, tai rodo, kad tiesioginio kontakto su akimis atveju vaistinis preparatas gali dirginti.

Kobicistatas

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio vystymuisi tyrimų metu žiurkėms ir triušiams teratogeninio poveikio nepasireiškė. Žiurkėms dozė, sukelianti reikšmingą toksinį poveikį patelei, sukėlė vaisiaus stuburo ir krūtinkaulio užuomazgos kaulėjimo pokyčių.

Ex vivo tyrimai su triušiais ir *in vivo* tyriai su šunimis rodo galimą nestiprų kobicistato QT intervalą ilginantį poveikį; be to, galimas nedidelis PR intervalo pailgėjimas ir kairiojo skilvelio funkcijos susilpnėjimas, kai vidutinė koncentracija yra mažiausiai 10 kartų didesnė, palyginti su ekspozicija žmogaus organizme, kai vartojama rekomenduojama 150 mg paros dozė.

Ilgalaikio kancerogeninio kobicistato poveikio tyrimo su žiurkėmis metu nustatytas potencialus navikų atsiradimą skatinantis poveikis šiai rūšiai; manoma, kad toks poveikis žmonėms yra nereikšmingas. Ilgalaikio kancerogeninio kobicistato poveikio tyrimas su pelėmis jokio galimo kancerogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Karboksietilkrakmolo natrio druska

Krospovidonas (E1202)
Stearino rūgštis (E570)
Magnio stearatas (E470b)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Silicio dioksidas (E551)

Plėvelė

Hipromeliozė (hidroksipropilmetilceliuliozė, E464)
Titano dioksidas (E171)
Talkas (E553b)
Triacetinas (E1518)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausiklio.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės: dėžutė, kurioje yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir dėžutė, kurioje yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1025/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. liepos 13 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2020 m. kovo 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojai, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖS DĖŽUTĖS TEKSTAS IR BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EVOTAZ 300 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės
atazanaviras/kobicistatas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg atazanaviro (sulfato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių.
90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1025/001 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/15/1025/002 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

evotaz

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS - ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EVOTAZ 300 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės atazanaviras/kobicistatas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EVOTAZ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EVOTAZ
3. Kaip vartoti EVOTAZ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EVOTAZ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EVOTAZ ir kam jis vartojamas

EVOTAZ sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų:

- **atazanaviro, antivirusinio (arba antiretrovirusinio) vaisto.** Jis priklauso *proteazių inhibitorių* grupei. Šie vaistai veikia žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją, stabdydami ŽIV dauginimuisi reikalingų baltymų gamybą. Tokie vaistai sumažina ŽIV kiekį Jūsų organizme, o tai savo ruožtu sustiprina imuninę sistemą. Tokiu būdu atazanaviras sumažina ŽIV infekcijos sukeltų ligų išsivystymo riziką;
- **kobicistato, t. y. poveikį stiprinančios medžiagos (farmakokinetinio skatintojo), kuri padeda gerinti atazanaviro poveikį.** Kobicistatas tiesioginio poveikio ŽIV nesukelia, tačiau didina atazanaviro kiekį kraujyje, kadangi lėtina atazanaviro skilimą ir atazanaviras ilgiau išlieka organizme.

EVOTAZ galima vartoti suaugusiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir vyresniems ir sveriantiems mažiausiai 35 kg), kurie yra užsikrėtę ŽIV, t. y. virusu, sukeliančiu įgytą imunodeficito sindromą (AIDS). EVOTAZ yra skiriamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV, siekiant padėti kontroliuoti ŽIV infekciją. Jūsų gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys su EVOTAZ yra tinkamiausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant EVOTAZ

EVOTAZ vartoti draudžiama:

- **jeigu yra alergija** atazanavirui, kobicistatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų sutrikimas;**
- **jeigu vartojate bet kurią iš šių vaistų** (žr. taip pat *Kiti vaistai ir EVOTAZ* rifampiciną (tuberkuliozei gydyti vartojamą antibiotiką);
 - karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną (vartojamus traukulių profilaktikai);
 - apalutamidą, enkorafenibą, ivosidenibą (vartojamus vėžiui gydyti);
 - astemizolą arba terfenadiną (paprastai vartojamus alergijai gydyti, šie vaistai gali būti įsigijami be recepto); cisapridą (vartojamą esant gastroezofaginiam refluksui, dar vadinamam rėmeniui); pimozidą (vartojamą šizofrenijai gydyti); amjodaroną,

- dronedaroną, chinidiną, lidokainą (leidžiamą) ar bepridilį (vartojamus širdies ritmui koreguoti); ergotaminą, dihidroergotaminą, ergonoviną, ergometriną ir metilergonoviną (vartojamus galvos skausmui malšinti) bei alfuzosiną (vartojamą padidėjusiai prostatai gydyti);
- kvetiapiną (jo vartojama šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ar didžiosios depresijos sutrikimui gydyti);
- vaistus, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*, žolinius preparatus);
- triazolamą ir geriamąjį (vartojamą per burną) midazolamą (vartojamus nemigai gydyti ir (arba) nerimui mažinti); lurazidoną (vartojamą šizofrenijai gydyti)
- simvastatiną, lovastatiną ir lomitapidą (vartojamus cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- avanafilį (juo gydomas erekcijos sutrikimas);
- kolchiciną (jo vartojama nuo podagros), jei yra inkstų ir (arba) kepenų sutrikimų;
- dabigatraną ir tikagrelorą (jo vartojama apsaugoti nuo kraujo krešėjimo ar jam mažinti).
- grazopreviro turinčiais vaistiniais preparatais, įskaitant elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių deriniais ir glekapreviro/pibrentasviro fiksuotų dozių deriniais (vartotus lėtinio hepatito C infekcijos gydymui)

Kartu su EVOTAZ negalima vartoti sildenafilio, jei jo vartojama plaučių arterinei hipertenzijai gydyti. Sildenafilio taip pat vartojama erekcijos sutrikimui gydyti. Pasakykite gydytojui, jeigu erekcijos sutrikimui gydyti vartojate sildenafilio.

Jei bet kuri paminėta būklė Jums tinka, apie tai nedelsdami pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems žmonėms, vartojantiems EVOTAZ, reikia laikytis specialių atsargumo priemonių. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EVOTAZ.

EVOTAZ neišgydo ŽIV infekcijos. Gali ir toliau vystytis infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija.

Jūsų gydytojas turi žinoti, jeigu:

- Jums yra kepenų sutrikimų;
- jeigu atsiranda tulžies pūslės akmenligės požymių ar simptomų (skausmas dešinėje pusėje). Gauta pranešimų apie tulžies akmenų atsiradimą tiems pacientams, kurie vartoja atazanavirą, vieną iš EVOTAZ komponentų;
- sergate A arba B tipo hemofilija; galite pastebėti padidėjusį kraujavimą;
- yra inkstų sutrikimų ir būtinas gydymas hemodilaužėmis. Atazanaviro (sudedamosios EVOTAZ dalies) vartojantiems pacientams pastebėta inkstų akmenligės atvejų. Jeigu pasireiškia inkstų akmenligės požymių ar simptomų (šono skausmas, kraujas šlapime, skausmas šlapinantis), nedelsdami pasakykite savo gydytojui;
- jeigu vartojate geriamųjų kontraceptikų (**piliulių**) apsisaugoti nuo nėštumo. Jei šiuo metu vartojate geriamųjų kontraceptikų arba kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti, turite naudoti papildomų arba kitokių kontracepcijos priemonių (pvz., prezervatyvą).

Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcija (AIDS) ir anksčiau sirgusiems oportunistine infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, netrukus gali pasireikšti ankstesnių infekcijų uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuniteto atsako, leidžiančio organizmui kovoti su infekcijomis, kurios galėjo būti jame išlikusios, nesukeldamos akivaizdžių simptomų. Jeigu Jūs pastebėjote bet kokius infekcijos simptomus, nedelsdami pasakykite gydytojui. Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, be oportunistinių infekcijų, gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (būklė, kai imuninė sistema atakuoja sveikus organizmo audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebėsite bet kokių infekcijos simptomų arba kitokių simptomų, tokių kaip raumenų silpnumas, silpnumas, iš pradžių apimantis plaštakas ir pėdas ir plintantis link liemens, juntamas širdies plakimas,

drebulys ar padidėjęs aktyvumas, nedelsdami pasakykite gydytojui, kad būtų pradėtas tinkamas gydymas.

Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio irimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Vieni iš daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebėsite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

EVOTAZ vartojantiems pacientams buvo hiperbilirubinemijos (padidėjusio bilirubino kiekio kraujyje), kurios požymiai gali būti švelni odos ar akių gelta, atvejų. Jei pastebėsite bet kurį iš šių požymių, pasakykite apie tai savo gydytojui.

EVOTAZ vartojantiems pacientams pastebėta sunkaus odos išbėrimo, įskaitant Stevens-Johnson sindromą, atvejų. Jeigu atsiranda odos išbėrimas, nedelsdami pasakykite gydytojui.

EVOTAZ gali paveikti Jūsų inkstus.

Jei pastebėsite pasikeitusį širdies plakimą (pakitusį širdies susitraukimų ritmą), pasakykite apie tai savo gydytojui.

Vaikams

Neduokite šio vaisto vaikams, jaunesniems nei 12 metų arba kurių svoris yra mažesnis nei 35 kg, nes EVOTAZ vartojimas šioje populiacijoje netirtas.

Kiti vaistai ir EVOTAZ

EVOTAZ draudžiama vartoti kartu su tam tikrais vaistais. Šie vaistai išvardyti 2 skyriaus pradžioje „EVOTAZ vartoti negalima“.

Yra ir kitų vaistų, kurių negalima vartoti kartu su EVOTAZ arba reikia keisti jų vartojimo būdą. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu paminėti, jeigu vartojate:

- vaistų, kurių sudėtyje yra ritonaviro ar kobicistato (poveikį skatinančių vaistų);
- kitų ŽIV infekcijai gydyti skirtų vaistų (pvz., indinaviro, didanozino, tenofoviro dizoproksilo, tenofoviro, alafenamido, efavireno, etravirino, nevirapino, ir maraviroko);
- sofosbuviro/velpatasviro/voksilapreviro (vartojamų hepatitui C gydyti);
- sildenafilio, vardenafilio arba tadalafilio (vartojamų vyrų impotencijai (erekcijos sutrikimui) gydyti);
- geriamųjų kontraceptikų (piliulių). Jūs taip pat turėtumėte naudoti papildomą ar kitokį kontracepcijos būdą (pvz., prezervatyvą).
- bet kurių vaistų, vartojamų su padidėjusiu skrandžio rūgštingumu ("rėmenių") susijusioms ligoms gydyti (pvz., antacidinių preparatų, H₂ blokatorių, tokių kaip famotidinas, ir protonų siurblio inhibitorių, tokių kaip omeprazolas);
- dizopiramido, flekainido, meksiletino, propafenono, digoksino, bozentano, amlodipino, felodipino, nikardipino, nifedipino, verapamilio, diltiazemo, metoprololio ir timololio (kraujospūdį mažinančių, pulsą retinančių arba širdies ritmą koreguojančių vaistų);
- atorvastatino, pravastatino, fluvastatino, pitavastatino ir rozuvastatino (vartojamų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- salmeterolio (vartojamo astmai gydyti);
- ciklosporino, takrolimuzo ir sirolimuzo (vaistų, kurie slopina organizmo imuninę sistemą);
- kai kurių antibiotikų (rifabutino, klaritromicino);
- ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo ir flukonazolo (vaistų nuo grybelio);
- metformino (jo vartojama 2 tipo diabetui gydyti);

- varfarino, apiksabano, edoksabano, klopidoirelio ir rivaroksabano (skiriamų kraujo krešėjimui mažinti);
- irinotekano, dasatinibo, nilotinibo, vinblastino ir vinkristino (vartojamų vėžiui gydyti);
- trazodono (vartojamo depresijai gydyti);
- perfenazino, risperidono, tioridazino, midazolamo (leidžiamo), buspirono, klorazepato, diazepamo, estazolamo, flurazepamo ir zolpidemo (jų vartojama nuo nervų sistemos sutrikimų);
- buprenorfino (vartojamo priklausomybei nuo opioidų ir skausmui gydyti);
- elagolikso (vartojamo endometrioze sukeltam skausmui malšinti);
- fostamatinibo (vartojamo suaugusiems, kuriems sumažėja trombocitų kiekis, gydyti).

Svarbu pasakyti savo gydytojui, jeigu vartojate: kortikosteroidų, įskaitant deksametazoną, betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną. Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

EVOTAZ nėštumo metu vartoti negalima, kadangi vaisto kiekis Jūsų kraujyje nėštumo metu gali būti mažesnis ir tokio kiekio gali nepakakti ŽIV suvaldyti. Jei vartojant EVOTAZ tapsite nėščia, Jūsų gydytojas Jums gali paskirti kito vaisto.

Atazanaviras, EVOTAZ sudėtinė dalis, išsiskiria į moters pieną. Nežinoma ar kobicistatas, kitas EVOTAZ komponentas, išsiskiria su motinos pienu, bet buvo įrodyta, kad gyvūnams jis su pienu išsiskiria. Pacientės neturėtų žindyti EVOTAZ vartojimo metu.

Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su** gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kuriems pacientams atazanaviro ar kobicistato (veikliųjų EVOTAZ medžiagų) vartojimo laikotarpiu buvo svaigulio atvejų. Jeigu jaučiate svaigulį arba alpulį, nevairuokite, nenaudokite jokių įrankių ar mašinų ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

3. Kaip vartoti EVOTAZ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Tada būsite tikri, kad šis vaistas yra veiksmingas ir bus maža ŽIV viruso atsparumo gydymui atsiradimo rizika.

Rekomenduojama EVOTAZ dozė suaugusiems ir paaugliams (nuo 12 metų ir vyresniems bei sveriantiems daugiau nei 35 kg) yra viena tabletė per parą, vartojama per burną su maistu ir kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Tabletės yra neskaniškos, todėl tabletes reikia nuryti nepažeistą; nesmulkinkite ir nekratykite tablečių. Tai padės užtikrinti, kad gautumėte visą dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę EVOTAZ dozę?

Jeigu atsitiktinai išgersite didesnę EVOTAZ dozę nei rekomendavo Jūsų gydytojas, iš karto kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti EVOTAZ

Jei apie praleistą EVOTAZ dozę prisiminsite 12 valandų ar trumpesniu laikotarpiu, ją nedelsdami išgerkite su maistu, o kitą suplanuotą dozę vartokite įprastu laiku. Jei praleisite dozę ir bus praėję

daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto EVOTAZ vartojimo laiko, praleistosios dozės negerkite. Palaukite ir kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Dvigubos dozės vartoti negalima. Svarbu, kad Jūs nepraleistumėte jokios EVOTAZ ar kitų vaistų nuo ŽIV dozės.

Nustojus vartoti EVOTAZ

Nenutraukite EVOTAZ vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Pasakykite gydytojui apie bet kokius neįprastus savo sveikatos pokyčius.

Vartojant EVOTAZ, gali pasireikšti toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Odos ar Jūsų akių baltymų pageltimas
- Pykinimas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Bilirubino kiekio padidėjimas kraujyje
- Vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas ar nemalonūs pojūtis pilve, nevirškinimas, pilvo pūtimas arba tempimas, pūtimas (dujų kaupimasis)
- Galvos skausmas, svaigulys
- Didelis nuovargis
- Padidėjęs apetitas, skonio pojūčio sutrikimas, burnos džiūvimas
- Miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, mieguistumas
- Išbėrimas

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- gyvybei pavojingas neritmiškas širdies plakimas (Torsade de Pointes)
- Alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas)
- Kepenų uždegimas
- Kasos uždegimas, skrandžio uždegimas
- Alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą, padidėjusią temperatūrą, kraujo tyrimais nustatomą padidėjusį kepenų fermentų kiekį, tam tikro tipo baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimą [eozinofiliją] ir (arba) limfmazgių padidėjimą) (žr. 2 skyrių)
- Sunkus odos ir kitų audinių, dažniausiai lūpų ir akių, patinimas
- Apalpimas, padidėjęs kraujospūdis
- Krūtinės skausmas, bendra blogoji savijauta, karščiavimas
- Dusulys
- Akmenų atsiradimas inkstuose, inkstų uždegimas, kraujas šlapime, per didelis baltymo kiekis šlapime, padažnėjęs šlapinimasis, lėtinė inkstų liga (kaip gerai veikia Jūsų inkstai).
- Tulžies akmenys
- Raumenų sumažėjimas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas
- Krūtų padidėjimas vyrams
- Depresija, nerimas, miego sutrikimas
- Neįprastas nuovargis ar silpnumas
- Apetito praradimas, kūno svorio mažėjimas, kūno svorio padidėjimas
- Deorientacija, atminties netekimas
- Tirpimas, silpnumas, dilgčiojimas arba skausmas rankose ir kojose
- Burnos opos ir peršalimo opos
- Išbėrimas su niežuliu, neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas, niežėjimas

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Alerginė reakcija, pasireiškianti sunkiu odos išbėrimu, padidėjusia temperatūra ir padidėjusiais limfmazgiais (Stevens-Johnson sindromas, žr. 2 skyrių).
- Greitas ar nereguliarus širdies plakimas (QTc pailgėjimas)
- Kepenų ir blužnies padidėjimas
- Tulžies pūslės uždegimas
- Inkstų skausmas
- Patinimas
- Matomas skysčio kaupimasis po oda, odos išbėrimas, kraujagyslių išsiplėtimas
- Nenormalus ėjimo būdas
- Raumenų maudimas, raumenų jautrumas ar silpnumas, nesusiję su fiziniu krūviu

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EVOTAZ

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EVOTAZ sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra atazanaviras ir kobicistatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg atazanaviro (sulfato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.
- Pagalbinės medžiagos
Tabletės branduolys - mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)), kroskarmeliozės natrio druska (E468), karboksietilkrakmolo natrio druska, krospovidonas (E1202), stearino rūgštis (E570), magnio stearatas (E470b), hidroksipropilceliuliozė (E463), silicio dioksidas (E551)
Plėvelė - hipromeliozė (hidroksipropilmetilceliuliozė, E464), titano dioksidas (E171), talkas (E553b), triacetinas (E1518), raudonasis geležies oksidas (E172)

EVOTAZ išvaizda ir kiekis pakuotėje

EVOTAZ plėvele dengtos tabletės yra rausvos, ovalios, abipus išgaubtos, kurių apytiksliai išmatavimai yra 19 mm x 10,4 mm, vienoje pusėje įspausta „3641“, kita pusė lygi.

EVOTAZ plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliukais po 30 tablečių. Tiekiamos tokių dydžių pakuotės: dėžutė, kurioje yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir dėžutė, kurioje yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.