

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EVOTAZ 300 mg/150 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur atazanavīra sulfātu, kas atbilst 300 mg atazanavīra (atazanavīrum), un 150 mg kobicistata (cobicistatum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Sārta, ovāla, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, kuras aptuvenie izmēri ir 19 mm x 10,4 mm un kurai vienā pusē ir iegravēts "3641", bet otra puse ir gluda.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

EVOTAZ kombinācijā ar citiem antiretrovīriem līdzekļiem indicēts HIV-1 inficētu pieaugušu pacientu un pusaudžu (vismaz 12 gadus vecu un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) bez zināmām vīrusa mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret atazanavīru, ārstēšanā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst sākt ārsts ar pieredzi HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

EVOTAZ ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem (vismaz 12 gadus veciem un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) ir viena tablete iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar pārtiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteikums par aizmirstām devām

Ja EVOTAZ ir aizmirsts 12 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika, pacientam jāiesaka aizmirsto EVOTAZ devu lietot kopā ar pārtiku, cik ātri vien iespējams. Ja tas tiek pamanīts vēlāk nekā 12 stundas pēc parastā lietošanas laika, aizmirstā deva nav jālieto, bet pacientam vajadzētu atsākt parasto dozēšanas shēmu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Tā kā kobicistata un atazanavīra izvadīšana caur nierēm ir ļoti ierobežota, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama īpaša piesardzība un EVOTAZ deva nav jāpielāgo.

EVOTAZ lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ir pierādīts, ka kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, jo nomāc kreatinīna tubulāro sekrēciju, neietekmējot īsto nieru glomerulu funkcijas. EVOTAZ lietošanu nedrīkst sākt pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas ir mazāks par 70 ml/min, ja vienlaicīgi tiek lietotas zāles (piemēram,

emtricitabīns, lamivudīns, tenofovīra dizoproksīls vai adefovīrs), kuru deva jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētiskie dati par EVOTAZ lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Atazanavīrs un kobicistats tiek metabolizēts aknu sistēmā. Pacientiem ar viegliem (A klase pēc Child-Pugh) aknu darbības traucējumiem atazanavīrs jālieto piesardzīgi. Taču atazanavīru nedrīkst lietot pacienti ar vidēji smagiem (B klase pēc Child-Pugh) vai smagiem (C klase pēc Child-Pugh) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem kobicistata deva nav jāpielāgo. Kobicistata lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, tādēļ tā lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem EVOTAZ jālieto piesardzīgi. EVOTAZ nedrīkst lietot pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Bērniem no piedzimšanas līdz 3 mēnešu vecumam

EVOTAZ nedrīkst lietot bērni vecumā līdz 3 mēnešiem drošuma apsvērumu, īpaši ar sastāvā esošā atazanavīra lietošanu saistītās iespējamās kodoldzeltes (kernicterus), dēļ.

Bērniem no 3 mēnešu līdz 12 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu < 35 kg

EVOTAZ efektivitāte un drošums bērniem līdz 12 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu līdz 35 kg nav noteikts. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Ārstēšana ar EVOTAZ grūtniecības laikā pazemina atazanavīra iedarbību. Tādēļ terapiju ar EVOTAZ nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām iestājas grūtniecība EVOTAZ terapijas laikā, jāpāriet uz alternatīvu shēmu (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu).

Lietošanas veids

EVOTAZ jālieto iekšķīgi kopā ar pārtiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Apvalkotā tablete jānorij vesela, un to nedrīkst košļāt, dalīt, pārlauzt vai smalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir stipras citohroma P450 CYP3A4 izoformas inducētājas terapeitiskās iedarbības zuduma un iespējamās rezistences veidošanās potenciāla dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu); lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta ar šādām zālēm, bet ne tikai:

- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns (pretepilepsijas līdzekļi);
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) (augu valsts zāles);
- rifampicīns (zāles pret mikobaktērijām).
- apalutamīds, enkorafenībs, ivosidenībs (pretaudzēju līdzekļi).

Lietošanas gadījumā vienlaicīgi ar šādām zālēm iespējamās būtiskas un/vai dzīvībai bīstamas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu); lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta ar šādām zālēm, bet ne tikai:

- kolhicīns (zāles pret podagru) pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu);

- sildenafilis, kad tas tiek lietots pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai (skatīt 4.5. un 4.4. apakšpunktu par vienlaicīgu lietošanu erektilās disfunkcijas ārstēšanai) un avanafilis (PDE5 inhibitori);
- dabigatrans (antikoagulants);
- simvastatīns un lovastatīns (HGM-CoA reduktāzes inhibitori) (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- lomitapīds (lipīdus modificējošs līdzeklis);
- grazoprevīru saturošas zāles, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombinācijas (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju) (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombinācijas (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- CYP3A4 vai UDP-glikuroniltransferāzes UGT1A1 izoformas substrāti ar šauru terapeitiskās darbības platumu; lietošana vienlaicīgi ir kontrindicēta ar šādām zālēm, bet ne tikai:
 - alfuzosīns (alfa 1-adrenoreceptora antagonists),
 - amiodarons, bepridils, dronedarons, hinidīns, sistēmiski ievadīts lidokaīns (zāles pret aritmiju/antianginālie līdzekļi),
 - astemizols, terfenadīns (antihistamīna līdzekļi),
 - cisaprīds (kuņģa un zarnu trakta motilitātes līdzeklis),
 - melnā rudzu grauda atvasinājumi (piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns),
 - pimoīds, kvetiapīns, lurazidons (antipsihotiskie/neiroleptiskie līdzekļi) (skatīt 4.5. apakšpunktu),
 - tikagrelors (trombocītu agregācijas inhibitors),
 - triazolāms, iekšķīgi lietots midazolāms (sedatīvie/miega līdzekļi) (informāciju par piesardzību parenterāli ievadīta midazolāma gadījumā skatīt 4.5. apakšpunktā).

Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti EVOTAZ lietošana jāizvēlas, pamatojoties uz vīrusa rezistences individuālas noteikšanas rezultātiem un pacienta ārstēšanas vēsturi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ir pierādīts, ka ārstēšana ar atazanavīru/kobicistatu 300/150 mg otrajā un trešajā trimestrī izraisīja zemu atazanavīra iedarbību. Kobicistata līmenis samazinās un iedarbība var nebūt pietiekami pastiprināta. Nozīmīgā atazanavīra iedarbības samazināšanās var izraisīt virusoloģisku neveiksmi un palielināt HIV infekcijas pārnesšanas risku no mātes bērnam. Tādēļ terapiju ar EVOTAZ nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā, un sievietēm, kurām iestājas grūtniecība EVOTAZ terapijas laikā, jāpāriet uz alternatīvu shēmu (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Pacienti ar blakusslimībām

Aknu darbības traucējumi

EVOTAZ lietošana ir kontrindicēta pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem EVOTAZ jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Atazanavīrs

Atazanavīrs tiek metabolizēts galvenokārt aknās, un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem novēroja palielinātu tā koncentrāciju plazmā (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Atazanavīra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar nozīmīgiem pamatā esošiem aknu darbības traucējumiem nav pierādīta. Pacienti ar hronisku B vai C hepatītu, kuri saņem kombinētu antiretrovirālu terapiju, ir paaugstināts smagu un iespējami letālu aknu blakusparādību risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacients vienlaicīgi lieto arī antivirālu terapiju pret B vai C hepatītu, jāņem vērā svarīgā informācija šajos zāļu aprakstos.

Pacientiem, kuriem iepriekš bijuši aknu darbības traucējumi, un pacientiem ar hronisku aktīvu hepatītu kombinētas antiretrovīrālas terapijas laikā biežāk novēro aknu darbības patoloģiju, tādēļ viņiem jāveic aknu darbības kontrole atbilstoši pieņemtajai praksei. Ja šādiem pacientiem aknu slimība pastiprinās, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana vai atcelšana.

Kobicistats

Kobicistata lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Child-Pugh) nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

EVOTAZ lietošana nav ieteicama pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ietekme uz aprēķināto kreatinīna klīrensu

Ir pierādīts, ka kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, nomācot kreatinīna tubulāro sekrēciju. Šī ietekme uz kreatinīna līmeni serumā, kuras dēļ samazinās aprēķinātais kreatinīna klīrenss, ir jāņem vērā, EVOTAZ lietojot pacientiem, kuriem aprēķināto kreatinīna klīrensu izmanto klīniskās terapijas aspektu noteikšanai, tai skaitā vienlaicīgi lietotu zāļu devas pielāgošanai. Sīkāku informāciju skatīt kobicistata zāļu aprakstā.

EVOTAZ lietošanu nedrīkst sākt pacientiem, kuru kreatinīna klīrenss ir mazāks par 70 ml/min, ja vienu vai vairāku vienlaicīgi lietotu zāļu (piemēram, emitricitabīna, lamivudīna, tenofovīra dizoproksila vai adefovīra) deva jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Tā kā atazanavīrs un kobicistats stipri saistās ar plazmas olbaltumvielām, to izvadīšana hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes laikā ir maz ticama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pašlaik pieejamie dati nav pietiekami, lai noskaidrotu, vai tenofovīra dizoproksila un kobicistata vienlaicīga lietošana ir saistīta ar lielāku nevēlamu nieru blakusparādību risku nekā shēmas, kurās tenofovīra dizoproksilu lieto bez kobicistata.

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskos pētījumos EVOTAZ aktīvās vielas atazanavīra lietotājiem tika novērota devatkarīga asimptomātiska PR intervāla pagarināšanās. Lietojot zāles ar pierādītu spēju izraisīt PR intervāla pagarināšanos, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem jau ir sirds vadīšanas traucējumi (II vai lielākas pakāpes atrioventrikulārā vai kompleksa Hisa kūlīša blokāde), EVOTAZ jālieto piesardzīgi un tikai tad, ja ieguvums atsver risku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro, ordinējot EVOTAZ kombinācijā ar zālēm, kuras var pagarināt QT intervālu, un/vai pacientiem, kuriem jau ir riska faktori (bradikardija, iedzimts pagarināts QT intervāls, elektrolītu līdzsvara traucējumi (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Pacienti ar hemofiliju

Proteāzes inhibitorus lietojošiem A un B tipa hemofilijas slimniekiem novēroti asiņošanas pastiprināšanās, arī spontānu ādas hematomu un hemartrožu, gadījumi. Dažiem pacientiem papildus tika lietots VIII faktors. Vairāk nekā pusē šo gadījumu proteāzes inhibitoru lietošana tika turpināta vai atsākta, ja ārstēšana bija pārtraukta. Izteikta hipotēze par cēlonisku sakarību, lai gan darbības mehānisms nav noskaidrots. Hemofilijas slimniekiem jāzina, ka asiņošana var pastiprināties.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Klīniskos pētījumos atazanavīrs ierosināja dislipidēmiju mazākā pakāpē nekā salīdzināmās zāles.

Hiperbilirubinēmija

Atazanavīru lietojošiem pacientiem atgriezeniski paaugstinājies netiešā (nekonjugētā) bilirubīna līmenis UDP-glikuronoziltransferāzes (UGT) inhibīcijas dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja EVOTAZ lietojošiem pacientiem ar paaugstinātu bilirubīna līmeni ir arī paaugstināts aknu transamināžu līmenis, jāveic izmeklēšana alternatīvas etioloģijas atklāšanai. Ja dzelte vai sklēras ikteruss pacientam nav pieņemams, jāapsver alternatīva antiretrovirāla terapija EVOTAZ vietā.

Ar UGT inhibīcijas izraisītu netiešu (nekonjugētu) hiperbilirubinēmiju ir saistīts arī indinavīrs. EVOTAZ un indinavīra kombinācijas nav pētītas, un šo zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Holelitiāze

Atazanavīru lietojošiem pacientiem novēroti holelitiāzes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži pacienti papildu ārstēšanai bija jāhospitalizē, bet dažiem slimniekiem radās komplikācijas. Ja rodas holelitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pavisam.

Hroniska nieru slimība

Pēcreģistrācijas novērošanas periodā tika ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru gan kopā ar ritonavīru, gan bez tā. Plašs prospektīvs novērošanas pētījums liecina par saistību starp pieaugošu hroniskas nieru slimības biežumu un atazanavīra / ritonavīra saturošas lietošanas shēmas kumulatīvo iedarbību HIV inficētiem pacientiem ar sākotnēji normālu eGFR. Šī saistība tika novērota neatkarīgi no tenofovīra dizoproksila iedarbības. Visā ārstēšanas laikā jāveic regulāra pacientu nieru darbības kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nefrolitiāze

Atazanavīru lietojošiem pacientiem novēroti nefrolitiāzes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Daži pacienti papildu ārstēšanai bija jāhospitalizē, bet dažiem slimniekiem radās komplikācijas. Dažos gadījumos nefrolitiāze bijusi saistīta ar akūtiem nieru darbības traucējumiem vai nieru mazspēju. Ja rodas nefrolitiāzes pazīmes vai simptomi, jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana uz laiku vai pavisam.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas antiretrovirālās terapijas (CART) sākšanas laikā var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai atlieku oportūniskiem patogēniem. Iekaisuma reakcija var izraisīt būtiskas klīniskas slimības vai pastiprināt simptomus. Parasti šādas reakcijas novērotas pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART sākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizēta un/vai perēkļveida mikobaktēriju infekcija un *Pneumocystis jirovecii* pneimonija. Jebkādi iekaisuma simptomi jāizvērtē, un, ja nepieciešams, jāārstē. Imūnsistēmas reaktivācijas gadījumā novēroti arī autoimūni traucējumi (piemēram, Greivsa slimība un autoimūns hepatīts); taču laiks līdz to sākumam ir mainīgāks un šīs komplikācijas var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas sākšanas.

Osteonekroze

Atazanavīra lietotājiem, īpaši pacientiem ar progresējušu HIV slimību un/vai ilgstošu kombinētu antiretrovirālu terapiju (CART), novēroti osteonekrozes gadījumi, lai arī tās etioloģiju uzskata par atkarīgu no daudziem faktoriem (tai skaitā kortikosteroīdu lietošanas, alkohola patēriņa, smagas imūnsupresijas, lielāka ķermeņa masas indeksa). Pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja rodas locītavu smelgšana un sāpes, locītavu stīvums vai apgrūtinātas kustības.

Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli vai vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmajās 3 nedēļās pēc EVOTAZ aktīvās vielas atazanavīra lietošanas sākšanas.

Atazanavīru lietojošiem pacientiem novērots Stīvensa-Džonsona sindroms (SDŽS), daudzformu eritēma (erythema multiforme), toksiski izsitumi uz ādas un zāļu lietošanas izraisītu izsitumu sindroms ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms). Pacienti jāinformē par ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jānovēro, vai viņiem nerodas ādas reakcijas. Ja rodas smagi izsitumi, EVOTAZ vai citu atazanavīru saturošu zāļu lietošana jāpārtrauc pavisam.

Labākos rezultātus šādu komplikāciju ārstēšanā ļauj sasniegt agrīna diagnostika un tūlītēja visu, reakciju iespējami izraisīto zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja pacientam radies ar EVOTAZ lietošanu saistīts SDŽS vai DRESS, EVOTAZ lietošanu nedrīkst atsākt.

Lietošana kopā ar antiretrovirāliem līdzekļiem

EVOTAZ indicēts lietošanai kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem HIV-1 infekcijas ārstēšanai. EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar zālēm, kas satur tādas pašas aktīvās vielas – atazanavīru, kobicistatu vai fiksētu devu kombinācijas, kas satur kobicistatu. EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar citu antiretrovirālu līdzekli, kura gadījumā jālieto farmakokinētiskais pastiprinātājs (t.i., cits proteāzes inhibitors vai elvitegravīrs), jo šādām kombinācijām nav noskaidrotas ieteicamās devas un tās var izraisīt atazanavīra un/vai otra antiretrovirālā līdzekļa koncentrācijas samazināšanos plazmā, tā panākot terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences rašanos. EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar citiem proteāzes inhibitoriem nav ieteicama. Tā kā atazanavīrs ir EVOTAZ aktīvā viela, EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar nevirapīnu vai efavirenzu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar ritonavīru vai ritonavīru saturošām zālēm, jo kobicistatam un ritonavīram ir līdzīga farmakoloģiskā ietekme uz CYP3A (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Atazanavīru metabolizē galvenokārt CYP3A4. Kobicistata darbības mehānisma pamatā ir stipra CYP3A inhibīcija, un tas ir CYP3A substrāts. EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm, kas inducē CYP3A4, ir kontraindicēta vai nav ieteicama (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu), jo CYP3A4 inducēšana var izraisīt ne tikai atazanavīra koncentrācijas samazināšanos plazmā, bet arī tādu kobicistata koncentrācijas samazināšanos plazmā, kuras dēļ tā līmenis nav pietiekams, lai atbilstoši farmakoloģiski pastiprinātu atazanavīra iedarbību.

Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, novērota palielināta CYP3A metabolizēto zāļu (arī atazanavīra) koncentrācija plazmā. Palielināta vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācija plazmā var izraisīt vai pagarināt terapeitisko iedarbību vai nevēlamās blakusparādības. CYP3A metabolizēto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var izraisīt smagas, dzīvībai bīstamas vai pat letālas reakcijas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar CYP3A inhibējošām zālēm var samazināt atazanavīra un kobicistata klīrensu, panākot lielāku atazanavīra un kobicistata koncentrāciju plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atšķirībā no ritonavīra kobicistats neinducē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1. Atazanavīru, kas pastiprināts ar ritonavīru, aizstājot ar EVOTAZ, pirmās divās EVOTAZ lietošanas nedēļās jāievēro piesardzība, īpaši tad, ja, farmakoloģiskās iedarbības pastiprināšanai lietojot ritonavīru, titrēta vai pielāgota vienlaicīgi lietoto zāļu deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kobicistats ir vājš CYP2D6 inhibitors, un nelielā pakāpē to metabolizē CYP2D6. Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var palielināt CYP2D6 metabolizēto zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Tā kā atazanavīrs ir EVOTAZ aktīvā viela, EVOTAZ un atorvastatīna kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PDE5 inhibitoru lietošana erektilās disfunkcijas ārstēšanai

Ja PDE5 inhibitori (sildenafilis, tadalafilis, vardenafils vai avanafils) tiek nozīmēti erektilās disfunkcijas ārstēšanai EVOTAZ lietojošiem pacientiem, jāievēro īpaša piesardzība. Lietojot EVOTAZ kopā ar šīm zālēm, sagaidāma būtiska to koncentrācijas palielināšanās un var rasties ar PDE5 saistītas nevēlamās blakusparādības, piemēram, hipotensija, redzes traucējumi un priapisms (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vorikonazola lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ nav ieteicama, ja vien ieguvuma un riska novērtējums neattiecinā uz vorikonazola lietošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar flutikazonu vai citiem CYP3A4 metabolizētiem glikokortikoidiem nav ieteicama, ja vien iespējamais ieguvums neatsver kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izpausmju, tai skaitā Kušinga sindroma un virsnieru nomākuma, risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu var izraisīt būtisku un/vai dzīvībai bīstamu asiņošanu, ko izraisa varfarīna koncentrācijas palielināšanās plazmā, tādēļ ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto attiecību (*International Normalised Ratio – INR*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem (PSI) nav ieteicama, jo PSI izraisa pH palielināšanās kuņģī var samazināt atazanavīra šķīdību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Prasības kontraceptīvo līdzekļu lietošanai

Pēc drospirenona/etinilestradiola un atazanavīra/kobicistata lietošanas pieaug drospirenona koncentrācija plazmā. Ja drospirenona/etinilestradiols tiek lietots vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu, iespējamā hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicama klīniska uzraudzība.

Nav pieejami dati, lai sniegtu ieteikumus par EVOTAZ lietošanu kopā ar citiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem. Jāapsver alternatīvas (nehormonālas) pretapaugļošanās metodes lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

EVOTAZ zāļu mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tā kā EVOTAZ satur atazanavīru un kobicistatu, EVOTAZ lietošanas laikā var rasties jebkura mijiedarbība, kas novērota, šīs aktīvās vielas lietojot atsevišķi.

Sarežģīts vai nezināms zāļu mijiedarbības mehānisms neļauj ritonavīra mijiedarbības ar citām zālēm ekstrapolēt uz noteiktām kobicistata mijiedarbībām ar citām zālēm. Tādēļ ieteikumi par atazanavīra lietošanu ar citām zālēm var atšķirties atkarībā no atazanavīra darbības pastiprināšanas ar ritonavīru vai kobicistatu. Ar kobicistatu farmakokinētiski pastiprināts atazanavīrs ir jutīgāks pret CYP3A inducēšanu (skatīt 4.3. apakšpunktu un mijiedarbību tabulu). Ārstēšanas sākumposmā piesardzība jāievēro arī tad, ja farmakoloģiskais pastiprinātājs ritonavīrs tiek aizstāts ar kobicistatu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas ietekmē atazanavīra/kobicistata kopējo iedarbību

Atazanavīru aknās metabolizē CYP3A4.

Kobicistats ir CYP3A substrāts, bet nelielā pakāpē to metabolizē CYP2D6.

Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir stipri CYP3A inducētāji (piemēram, karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, rifampicīns, apalutamīds, enkorafenībs, ivosidenībs un divšķautņņu asinszāle [*Hypericum perforatum*]), var izraisīt atazanavīra un/vai kobicistata koncentrācijas samazināšanos plazmā, tā panākot terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamu rezistenci pret atazanavīru (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas satur stiprus CYP3A inhibitorus ritonavīru vai kobicistatu, var papildus pastiprināt atazanavīra iedarbību un izraisīt tā koncentrācijas palielināšanos plazmā.

EVOTAZ lietošana ar CYP3A inhibējošām zālēm var izraisīt atazanavīra un/vai kobicistata koncentrācijas palielināšanos plazmā. Daži, bet ne vienīgie šādu zāļu piemēri ir itrakonazols, ketokonazols un vorikonazols (skatīt 1. tabulu).

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir mēreni vai vāji CYP3A inducētāji, var izraisīt atazanavīra un/vai kobicistata koncentrācijas samazināšanos plazmā, panākot atazanavīra terapeitiskās iedarbības zudumu un iespējamu rezistences veidošanos. Daži, bet ne vienīgie šādu zāļu piemēri ir etravirīns, nevirapīns, efavirenzs, flutikazons un bosentāns (skatīt 1. tabulu).

Zāles, kuru darbību var ietekmēt atazanavīrs/kobicistats

Atazanavīrs ir CYP3A4 un UGT1A1 inhibitors. Atazanavīrs ir vājš vai mērens CYP2C8 inhibitors. *In vivo* pētījumos pierādīts, ka atazanavīrs neinducē savu metabolismu un nepastiprina dažu, CYP3A4 metabolizētu zāļu biotransformāciju.

Kobicistata darbības mehānisma pamatā ir stipra CYP3A inhibīcija, un tas ir vājš CYP2D6 inhibitors. Kobicistats inhibē transportproteīnus p glikoproteīnu (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 un OATP1B3.

Kobicistats, domājams, neinhībē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19.

Kobicistats, domājams, neinducē CYP3A4 vai P-gp. Atšķirībā no ritonavīra kobicistats nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 inducētājs.

Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta

EVOTAZ lietošanas laikā kontrindicēta vienlaicīga tādu zāļu lietošana, kas ir CYP3A substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, un kuru gadījumā palielināta koncentrācija plazmā ir saistīta ar būtiskām un/vai dzīvībai bīstamām komplikācijām. Šādas zāles ir alfuozosīns, amiodarons, astemizols, bepridils, cisaprīds, kolhicīns, dronedarons, melnā rudzu grauda atvasinājumi (piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns), lomitapīds, lovastatīns, iekšķīgi lietots midazolāms, pimozijs, kvetiapīns, hinidīns, lurazidons, simvastatīns, sildenafilis (ja to lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai), avanafilis, sistēmiskais lidokaīns, tikagrelors, terfenadīns un triazolāms.

EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas satur grazoprevīru, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju), ir kontrindicēta, ņemot vērā grazoprevīra un elbasvīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar grazoprevīra koncentrācijas palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu un 1. tabulu). EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju ir kontrindicēta, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā būtisku palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, sagaidāma palielināta CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 un/vai UGT1A1 metabolizētu zāļu koncentrācija plazmā. Vienlaicīga EVOTAZ lietošana pacientiem, kuri lieto zāles, kas ir P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 un OATP1B3 transportproteīnu substrāti, var izraisīt palielinātu vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietošana vienlaicīgi ar dabigatrānu, P-gp substrātu, ir kontrindicēta. Klīniski nozīmīga EVOTAZ mijiedarbība ar CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 vai CYP2C19 substrātiem nav sagaidāma.

Mijiedarbību tabula

EVOTAZ mijiedarbība ar citām zālēm ir uzskaitīta turpmāk 1. tabulā (darbības pastiprināšanās norādīta ar “↑”, samazināšanās – ar “↓”, bez izmaiņām – ar “↔”). 1. tabulā sniegtie ieteikumi ir balstīti vai nu uz zāļu mijiedarbības pētījumiem par nepastarpinātu atazanavīru, ar ritonavīru pastiprinātu atazanavīru un kobicistatu, vai arī paredzēto mijiedarbību gadījumā – uz sagaidāmo mijiedarbības stiprumu un iespēju, ka radīsies būtiska nevēlama blakusparādība vai zudīs EVOTAZ terapeitiskā iedarbība. Iekavās norādīts 90% ticamības intervāls (TI), ja tas ir bijis pieejams. Ja vien nav norādīts citādi, 1. tabulā atspoguļotajos pētījumos piedalījušās klīniski veselas pētāmās personas.

1. tabula. EVOTAZ un citu zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
ANTI-HCV LĪDZEKĻI		
grazoprevīrs 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	atazanavīra AUC ↑43% (↑30%; ↑57%) atazanavīra C _{max} ↑12 % (↓1%; ↑24%) atazanavīra C _{min} ↑23% (↑13%; ↑134%) grazoprevīra AUC: ↑958% (↑678%; ↑1339%) grazoprevīra C _{max} : ↑524% (↑342%; ↑781%) grazoprevīra C _{min} : ↑1064% (↑696%; ↑1602%) Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru/ritonavīru, grazoprevīra koncentrācija ievērojami palielinājas.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta, ņemot vērā sagaidāmo grazoprevīra koncentrācijas plazmā palielināšanos un ar to saistīto iespējamo ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu (skatīt 4.3. apakšpunktu).
elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg / ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	atazanavīra AUC ↑7% (↓2%; ↑17%) atazanavīra C _{max} ↑2% (↓4%; ↑8%) atazanavīra C _{min} ↑15% (↑2%; ↑29%) elbasvīra AUC: ↑376% (↑307%; ↑456%) elbasvīra C _{max} : ↑315% (↑246%; ↑397%) elbasvīra C _{min} : ↑545% (↑451%; ↑654%) Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru/ritonavīru, elbasvīra koncentrācija palielinājas.	

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
sofosbuvīrs 400 mg/velpatasvīrs 100 mg/voksilaprevīrs 100 mg reizes deva* (atazanavīrs 300 mg ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	sofosbuvīra AUC: ↑40% (↑25%; ↑57%) sofosbuvīra C_{max} ↑29% (↑9%; ↑52%) velpatasvīra AUC: ↑93% (↑58%; ↑136%) velpatasvīra C_{max}: ↑29% (↑7%; ↑56%) voksilaprevīra AUC: ↑331% (↑276%; ↑393%) voksilaprevīra C_{max}: ↑342% (↑265%; ↑435%) *Farmakokinētiskās mijiedarbības robežu trūkums 70-143% Ietekme uz atazanavīra un ritonavīra iedarbību nav pētīta. Sagaidāms: ↔ atazanavīrs ↔ ritonavīrs Atazanavīra/ritonavīra un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra mijiedarbības mehānisms ir OATP1B, P-gp un CYP3A nomācšana.	Sagaidāms, ka EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar voksilaprevīru saturošām zālēm paaugstinās voksilaprevīra koncentrāciju. EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar voksilaprevīru saturošu terapiju nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
glekaprevīrs 300 mg/pibrentasvīrs 120 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā*)	glekaprevīra AUC: ↑553% (↑424%; ↑714%) glekaprevīra C _{max} : ↑306% (↑215%; ↑423%) glekaprevīra C _{min} : ↑1330% (↑885%; ↑1970%) pibrentasvīra AUC: ↑64% (↑48%; ↑82%) pibrentasvīra C _{max} : ↑29% (↑15%; ↑45%) pibrentasvīra C _{min} : ↑129% (↑95%; ↑168%) atazanavīra AUC: ↑11% (↑3%; ↑19%) atazanavīra C _{max} : ↔ 0 % (↓10% ↑10%) atazanavīra C _{min} : ↑16% (↑7%; ↑25%) * Ziņots par atazanavīra un ritonavīra ietekmi uz glekaprevīra un pibrentasvīra pirmo devu.	Kontrindicēts, ņemot vērā iespējamu ALAT līmeņa paaugstināšanās riska pieaugumu, kas saistīts ar glekaprevīra un pibrentasvīra koncentrācijas plazmā būtisku palielināšanos (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIRETROVIRĀLIE LĪDZEKĻI		
<i>Proteāzes inhibitori:</i> EVOTAZ lietošana kombinācijā ar citiem proteāzes inhibitoriem nav ieteicama, jo vienlaicīga lietošana var nenodrošināt piemērotu proteāzes inhibitora kopējo iedarbību.		
indinavīrs	Indinavīrs ir saistīts ar netiešu nekonjugētu hiperbilirubinēmiju UGT inhibēšanas dēļ.	Vienlaicīga EVOTAZ un indinavīra lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
lamivudīns 150 mg divreiz dienā + zidovudīns 300 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru, netika novērota nozīmīga ietekme uz lamivudīna un zidovudīna koncentrāciju.	Pamatojoties uz šiem datiem un ņemot vērā, ka kobicistatam nav sagaidāma nozīmīga ietekme uz NRTI farmakokinētiku, nav sagaidāms, ka EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar šīm zālēm nozīmīgi mainīs vienlaicīgi lietoto zāļu kopējo iedarbību.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
didanozīns (buferētās tabletes) 200 mg/stavudīns 40 mg, viena abu līdzekļu deva (atazanavīrs 400 mg viena deva)	atazanavīrs, vienlaicīga lietošana ar ddi+d4T (tukšā dūšā) atazanavīra AUC ↓87 % (↓92 %; ↓79 %) atazanavīra C_{max} ↓89 % (↓94 %; ↓82 %) atazanavīra C_{min} ↓84 % (↓90 %; ↓73 %) atazanavīrs, deva lietota 1 h pēc ddi+d4T (tukšā dūšā) atazanavīra AUC ↔3 % (↓36 %; ↑67 %) atazanavīra C_{max} ↑12 % (↓33 %; ↑18 %) atazanavīra C_{min} ↔3 % (↓39 %; ↑73 %) Lietojot vienlaicīgi ar didanozīnu (buferētās tabletes) un stavudīnu, atazanavīra koncentrācija būtiski samazinājās. Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības samazināšanās, palielinoties pH, kas saistīts ar antacīdu savienojumu didanozīna buferētās tabletēs. Nozīmīga ietekme uz didanozīna un stavudīna koncentrāciju netika novērota.	Didanozīns jālieto tukšā dūšā 2 stundas pēc EVOTAZ lietošanas vienlaicīgi ar pārtiku. Vienlaicīgas EVOTAZ lietošanas nozīmīga ietekme uz stavudīna kopējo iedarbību nav sagaidāma.
didanozīns (apvalkotās kapsulas) 400 mg viena deva (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	didanozīns (ar pārtiku) didanozīna AUC ↓34 % (↓40 %; ↓26 %) didanozīna C_{max} ↓36 % (↓45 %; ↓26 %) didanozīna C_{min} ↑13 % (↓9 %; ↑41 %) Lietojot kopā ar didanozīna apvalkoto zāļu formu, netika novērota nozīmīga ietekme uz atazanavīra koncentrāciju, taču lietošana kopā ar pārtiku samazināja didanozīna koncentrāciju.	

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
tenofovīra dizoproksila fumarāts (tenofovīrs DF) 300 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā) 300 mg tenofovīra dizoproksila fumarāta ir ekvivalents 245 mg tenofovīra dizoproksila.	atazanavīra AUC ↓25% (↓30%; ↓19%) atazanavīra C_{max} ↓21% (↓27%; ↓14%) atazanavīra C_{min} ↓40% (↓48%; ↓32%) tenofovīrs: AUC: ↑24 % (↑21 %; ↑28 %) C_{max}: ↑14% (↑8%; ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15%; ↑30%) Ir sagaidāms, ka tenofovīra DF lietošana vienlaicīgi ar kobicistatu palielinās tenofovīra koncentrāciju plazmā. tenofovīrs: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55 % Atazanavīra un tenofovīra DF mijiedarbības mehānisms nav zināms.	Tenofovīrs DF var samazināt atazanavīra AUC un C_{min}. Lietojot vienlaicīgi ar tenofovīru DF, EVOTAZ un tenofovīru DF 300 mg ieteicams lietot kopā ar pārtiku. Atazanavīrs palielina tenofovīra koncentrāciju. Lielāka koncentrācija var pastiprināt ar tenofovīru saistītas nevēlamas reakcijas, tai skaitā nieru darbības traucējumus. Jānovēro, vai tenofovīra dizoproksilu lietojošiem pacientiem nerodas ar tenofovīru saistītas nevēlamas reakcijas.
tenofovīra alafenamīds 10 mg vienreiz dienā/emtricitabīns 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar kobicistatu 150 mg vienreiz dienā)	tenofovīra alafenamīds AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%) tenofovīrs: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254%; ↑293%)	Lietojot tenofovīra alafenamīdu/emtricitabīnu un EVOTAZ vienlaicīgi, tenofovīra alafenamīda/emtricitabīna ieteicamā deva ir 10/200 mg vienreiz dienā.
tenofovīra alafenamīds 10 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar kobicistatu 150 mg vienreiz dienā)	kobicistats: AUC ↑5% (↔0 % ↑9 %) C_{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C_{min} ↑35% (↑21%; ↑51%) Lietojot tenofovīra alafenamīdu vienlaicīgi ar kobicistatu, sagaidāma tenofovīra alafenamīda un tenofovīra koncentrācija plazmā paaugstināšanās. atazanavīrs: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)	EVOTAZ un 25 mg tenofovīra alafenamīda vienlaicīga lietošana HBV infekcijas ārstēšanai nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
efavirens 600 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	atazanavīrs atazanavīra AUC ↓74% (↓78%; ↓68%) atazanavīra C _{max} ↓59% (↓77%; ↓49%) atazanavīra C _{min} ↓93% (↓95%; ↓90%)	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar efavirensu nav ieteicama. Efavirens samazina atazanavīra koncentrāciju, un sagaidāms, ka tas samazinās kobicistata koncentrāciju plazmā. Tā rezultāts var būt EVOTAZ terapeitiskās iedarbības zudums un rezistences veidošanās pret atazanavīru (skatīt 4.4. apakšpunktu).
efavirens 600 mg viena deva (kobicistats 150 mg vienreiz dienā)	efavirens: AUC: ↔7 % (↓11 %; ↓3 %) C _{max} : ↓13 % (↓20 %; ↓6 %) C _{min} : nav noteikta Efavirensa un atazanavīra vai efavirensa un kobicistata mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar efavirensu.	
etravirīns	Lietojot etravirīnu vienlaicīgi ar EVOTAZ, sagaidāma atazanavīra un kobicistata koncentrācijas samazināšanās plazmā. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar efavirensu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar etravirīnu nav ieteicama, jo tā var izraisīt terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences veidošanos pret atazanavīru.
nevīrapīns 200 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā) Pētījumā piedalījās HIV inficēti pacienti.	nevīrapīna AUC ↑25 % (↑17 %; ↑34 %) nevīrapīna C _{max} ↑17 % (↑9 %; ↑25 %) nevīrapīna C _{min} ↑32 % (↑22 %; ↑43 %) atazanavīra AUC ↓42% (↓52%; ↓29%) atazanavīra C _{max} ↓28% (↓40%; ↓14%) atazanavīra C _{min} ↓72% (↓80%; ↓60%) Lietojot nevīrapīnu vienlaicīgi ar kobicistatu, sagaidāma kobicistata koncentrācijas samazināšanās plazmā, savukārt nevīrapīna koncentrācija plazmā var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar nevīrapīnu un CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar nevīrapīnu nav ieteicama un var izraisīt EVOTAZ terapeitiskās iedarbības zudumu un rezistences veidošanos pret atazanavīru. Lietojot nevīrapīnu vienlaicīgi ar EVOTAZ, sagaidāma nevīrapīna koncentrācijas palielināšanās plazmā, kas var palielināt ar nevīrapīnu saistītās toksicitātes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
rilpivirīns	Sagaidāms, ka EVOTAZ palielinās rilpivirīna koncentrāciju plazmā. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibīcija.	EVOTAZ var lietot vienlaicīgi ar rilpivirīnu, nepielāgojot devu, jo sagaidāmā rilpivirīna koncentrācijas palielināšanās plazmā nav klīniski būtiska.
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
dolutegravīrs	Sagaidāms, ka lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ palielinās dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Dolutegravīra ietekme uz EVOTAZ farmakokinētiku nav sagaidāma. Mijiedarbības mehānisms ir UGT1A1 inhibīcija ar atazanavīru.	EVOTAZ un dolutegravīru var lietot vienlaicīgi, nepielāgojot devu.
raltegravīrs 400 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg)	raltegravīra AUC ↑72 % raltegravīra C _{max} ↑53 % raltegravīra C _{12hr} ↑95 % Darbības mehānisms ir UGT1A1 inhibīcija ar atazanavīru.	Ja vienlaicīgi ar EVOTAZ tiek lietots raltegravīrs, deva nav jāpielāgo.
<i>CCR5 antagonisti</i>		
maraviroks	Maraviroks ir CYP3A substrāts, un, lietojot vienlaicīgi ar stipriem CYP3A inhibitoriem, tā koncentrācija plazmā palielinās. Maraviroka ietekme uz atazanavīra un kobicistata koncentrāciju nav gaidāma. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Maraviroku lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, pacientiem ir jālieto maraviroks 150 mg divas reizes dienā. Sīkāku informāciju skatīt maraviroka zāļu aprakstā.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
ANTIBIOTISKI LĪDZEKĻI		
klaritromicīns 500 mg divreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	klaritromicīna AUC ↑94 % (↑75 %; ↑116 %) klaritromicīna C_{max} ↑50 % (↑32 %; ↑71 %) klaritromicīna C_{min} ↑160 % (↑135 %; ↑188 %) 14-OH klaritromicīns 14-OH klaritromicīna AUC ↓70 % (↓74 %; ↓66 %) 14-OH klaritromicīna C_{max} ↓72 % (↓76 %; ↓67 %) 14-OH klaritromicīna C_{min} ↓62 % (↓66 %; ↓58 %) atazanavīra AUC ↑28 % (↑16 %; ↑43 %) atazanavīra C_{max} ↔ 6 % (↓7 %; ↑20 %) atazanavīra C_{min} ↑91% (↑66%; ↑121%) Klaritromicīns var palielināt atazanavīra un kobicistata koncentrāciju. Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, sagaidāma klaritromicīna kopējās iedarbības palielināšanās. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un/vai kobicistatu un klaritromicīnu.	Jāapsver citu piemērotu antibiotisku līdzekļu lietošana.
PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI		
metformīns	Kobicistats atgriezeniski inhibē MATE1, un, lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, metformīna koncentrācija var palielināties.	EVOTAZ lietojošiem pacientiem ieteicama rūpīga novērošana un metformīna devas pielāgošana.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		
ketokonazols 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Nozīmīga ietekme uz atazanavīra koncentrāciju netika novērota.	Jāievēro piesardzība. Īpaši ieteikumi par devām, ketokonazolu vai itraconazolu lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, nav pieejami. Ja nepieciešama vienlaicīga šo zāļu lietošana, ketokonazola vai itraconazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.
itraconazols	Tāpat kā ketokonazols, arī itraconazols ir stiprs CYP3A4 inhibitors un tā substrāts. Vienlaicīgi ar EVOTAZ lietojot ketokonazolu vai itraconazolu, var palielināties ketokonazola, itraconazola un/vai kobicistata koncentrācija. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru, kobicistatu un ketokonazolu vai itraconazolu.	
vorikonazols	Ietekme nav zināma.	Vorikonazolu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar EVOTAZ, ja vien ieguvuma un riska attiecība neattaisno vorikonazola lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, var būt nepieciešama klīniska novērošana.
flukonazols 200 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg un ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā)	Atazanavīru/ritonavīru lietojot vienlaicīgi ar flukonazolu, atazanavīra un flukonazola koncentrācija nozīmīgi nemainījās. Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, flukonazola koncentrācija var palielināties.	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, pacients klīniski jānovēro.
PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI		
kolhicīns	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, kolhicīna koncentrācija plazmā var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Pacienti ar nieru vai aknu darbības traucējumiem EVOTAZ nedrīkst lietot vienlaicīgi ar kolhicīnu. Ieteicamā kolhicīna deva, lietojot to vienlaicīgi ar EVOTAZ, pacientiem bez nieru vai aknu darbības traucējumiem: pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību, ja nepieciešama ārstēšana ar EVOTAZ ir ieteicama kolhicīna devas samazināšana vai kolhicīna terapijas pārtraukšana.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
rifabutīns 150 mg divreiz nedēļā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	rifabutīna AUC ↑48 % (↑19 %; ↑84 %)* rifabutīna C _{max} ↑149 % (↑103 %; ↑206 %)* rifabutīna C _{min} ↑40 % (↑5 %; ↑87 %)* 25-O-dezacetil-rifabutīna AUC ↑990 % (↑714 %; ↑1361 %)* 25-O-dezacetil-rifabutīna C _{max} ↑677 % (↑513 %; ↑883 %)* 25-O-dezacetil-rifabutīna C _{min} ↑1045 % (↑715 %; ↑1510 %)* *Salīdzinot ar tikai rifabutīna lietošanu 150 mg vienreiz dienā. Kopējā rifabutīna un 25-O-dezacetil-rifabutīna AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).	EVOTAZ un rifabutīna vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdienā, trešdienā, piektdienā). Tā kā sagaidāma rifabutīna kopējās iedarbības palielināšanās, noteikti pastiprināti jākontrolē, vai pacientam nerodas ar rifabutīnu saistītas blakusparādības, arī neitropēnija un uveīts. Ja pacients nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicama turpmāka rifabutīna devas samazināšana līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās nedēļas dienās. Jāņem vērā, ka lietošana divas reizes nedēļā pa 150 mg var nenodrošināt vēlamo rifabutīna kopējo iedarbību, radot rifamicīna rezistences un terapijas neveiksmes risku. Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu tuberkulozes ārstēšanu HIV inficētiem pacientiem.
rifabutīns 150 mg katru otro dienu/ elvitegravīrs 150 mg vienreiz dienā/kobicistats 150 mg vienreiz dienā	kobicistats: AUC: C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ ↓66 % rifabutīns: AUC: ↔8 % C _{max} : ↔9 % C _{min} : ↔6 % 25-O-dezacetil-rifabutīns: AUC: ↑525% C _{max} : ↑384% C _{min} : ↑394% Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	
rifampicīns 600 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	Rifampicīns ir stiprs CYP3A4 inducētājs un pierādīts, ka tas izraisa atazanavīra AUC samazināšanos par 72 %, tādēļ iespējama virusoloģiska neveiksme un rezistences rašanās. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar rifampicīnu.	Rifampicīns būtiski samazina atazanavīra koncentrāciju plazmā, tādēļ var zust EVOTAZ terapeitiskā iedarbība un rasties rezistence pret atazanavīru. Rifampicīna un EVOTAZ kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
SKĀBES IZDALĪŠANOS SAMAZINOŠI LĪDZEKĻI		
<i>H₂ receptora antagonisti</i>		
Bez tenofovīra		
famotidīns 20 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā) pacienti ar HIV infekciju	atazanavīra AUC ↓18 % (↓25 %; ↑1 %) atazanavīra C _{max} ↓20% (↓32%; ↓7%) atazanavīra C _{min} ↔1% (↓16%; ↑18 %)	Pacientiem, kuri nelieto tenofovīru , EVOTAZ vienu reizi dienā kopā ar pārtiku jālieto vienlaicīgi ar un/vai vismaz 10 stundas pēc H ₂ receptora antagonista devas. H ₂ receptora antagonista deva nedrīkst pārsniegt devu, kas pielīdzināma famotidīnam 20 mg divreiz dienā.
Kopā ar tenofovīru DF 300 mg vienreiz dienā		
famotidīns 20 mg divreiz dienā (atazanavīrs 300 mg/ ritonavīrs 100 mg/ tenofovīrs DF 300 mg vienreiz dienā, vienlaicīga lietošana)	atazanavīra AUC ↓10% (↓18%; ↓2%) atazanavīra C _{max} ↓9% (↓16%; ↓1%) atazanavīra C _{min} ↓19% (↓31%; ↓6%) Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības mazināšanās, jo kuņģa pH pēc H ₂ blokatora lietošanas palielinās.	Pacientiem, kuri lieto tenofovīru DF , nav ieteicams lietot EVOTAZ vienlaicīgi ar H ₂ receptora antagonistu.
<i>Protonsūkņa inhibitori</i>		
omeprazols 40 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā, 2 stundas pēc omeprazola)	atazanavīra AUC ↓94% (↓95%; ↓93%) atazanavīra C _{max} ↓96% (↓96%; ↓95%) atazanavīra C _{min} ↓95% (↓97%; ↓93%)	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar protonsūkņa inhibitoriem nav ieteicama.
omeprazols 40 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā, 2 stundas pēc omeprazola)	atazanavīra AUC ↓76% (↓78%; ↓73%) atazanavīra C _{max} ↓72% (↓76%; ↓68%) atazanavīra C _{min} ↓78% (↓81%; ↓74%)	
omeprazols 20 mg vienreiz dienā priekšpusdienā (atazanavīrs pa 300 mg vienreiz dienā kopā ar ritonavīru pa 100 mg vienreiz dienā pēcpusdienā, 12 stundas pēc omeprazola)	atazanavīra AUC ↓42% (↓66%; ↓25%) atazanavīra C _{max} ↓39% (↓64%; ↓19%) atazanavīra C _{min} ↓46% (↓59%; ↓29%) Mijiedarbības mehānisms ir atazanavīra šķīdības mazināšanās, jo kuņģa pH pēc protonsūkņa inhibitora lietošanas palielinās.	

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Antacīdi līdzekļi</i>		
antacīdi līdzekļi un bufersistēmu saturošas zāles	Kuņģa pH palielināšanās sekas var būt samazināta atazanavīra koncentrācija plazmā, ja antacīdi, tostarp bufersistēmu saturošas zāles, tiek lietoti kopā ar EVOTAZ.	EVOTAZ jālieto 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc antacīdā līdzekļa vai bufersistēmu saturošo zāļu lietošanas.
ALFA 1-ADRENORECEPTORA ANTAGONISTI		
alfuzosīns	Iespējama alfuzosīna koncentrācijas palielināšanās, kas var izraisīt hipotensiju. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIKOAGULANTI		
dabigatrāns	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var paaugstināt dabigatrāna līmeni plazmā ar līdzīgu iedarbību, kā lietojot citus spēcīgus P-gp inhibitorus. Mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibīcija ar kobicistatu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar dabigatrānu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
varfarīns	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var palielināt varfarīna koncentrāciju plazmā. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt būtisku un/vai dzīvībai bīstamu asiņošanu varfarīna kopējās iedarbības palielināšanās dēļ un nav tikusi pētīta. Ieteicams kontrolēt INR.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
apiksabāns edoksabāns rivaroksabāns	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var palielināt DOAC koncentrāciju plazmā, kas var radīt pastiprinātas asiņošanas risku. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 un/vai P-gp inhibīcija ar kobicistatu.	EVOTAZ vienlaicīga lietošana ar apiksabānu, edoksabānu vai rivaroksabānu nav ieteicama.
ANTITROMBOTISKI LĪDZEKĻI		
tikagrelors	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru var palielināt šī antitrombotiskā līdzekļa koncentrāciju. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar tikagreloru ir kontrindicēta. Ieteicams lietot citus antitrombotiskos līdzekļus, kurus neietekmē CYP inhibīcija vai inducēšana (piemēram, prazugrelu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).
klopidogrels	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar klopidogrelu var izraisīt klopidogrela antitrombotiskās darbības iespējamu samazinājumu. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un/vai kobicistatu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar klopidogrelu nav ieteicama. Ieteicams lietot citus antitrombotiskos līdzekļus, kurus neietekmē CYP inhibīcija vai inducēšana (piemēram, prazugrelu).
prazugrels	Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un/vai kobicistatu. Sagaidāma atbilstoša antitrombotiskā darbība.	Prazugrela deva nav jāpielāgo.
PRETEPILEPSIJAS LĪDZEKĻI		
karbamazepīns fenobarbitāls fenitoīns	Sagaidāms, ka šie pretepilepsijas līdzekļi samazinās atazanavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inducēšana ar pretepilepsijas līdzekli.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar šiem pretepilepsijas līdzekļiem ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
ANTIISTAMĪNA LĪDZEKĻI		
astemizols terfenadīns	EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar astemizolu un terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI UN IMŪNSUPRESANTI		
<i>Pretaudzēju līdzekļi</i>		
irinotekāns	Atazanavīrs inhibē UGT un var ietekmēt irinotekāna metabolismu, izraisot irinotekāna toksiskās iedarbības pastiprināšanos.	EVOTAZ lietojot vienlaicīgi ar irinotekānu, rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas ar irinotekānu saistītās nevēlamas reakcijas.
dasatinibs nilotinibs vinblastīns vinkristīns	Lietojojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo zāļu koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar kobicistatu.	Lietojojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo zāļu koncentrācija var palielināties, tādēļ palielinās ar šīm pretvēža zālēm parasti saistīto blakusparādību rašanās iespēja.
apalutamīds	Iespējama atazanavīra un kobicistata koncentrācijas būtiska samazināšanās plazmā, kas var izraisīt EVOTAZ viroloģiskās atbildes reakcijas zudumu un iespējamu rezistenci pret atazanavīru vai citiem proteāzes inhibitoriem. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar apalutamīdu.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar apalutamīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
enkorafenibs ivosidenibs	Iespējams EVOTAZ viroloģiskās atbildes reakcijas zudums, rezistences veidošanās un smagu blakusparādību risks, piemēram, QT intervāla pagarināšanās. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar enkorafenību vai ivosidenību.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar enkorafenību vai ivosidenību ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Imūnsupresanti</i>		
ciklosporīns takrolīms sirolīms	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo imūnsupresantu koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, ieteicams biežāk kontrolēt imūnsupresīvo zāļu terapeitisko koncentrāciju.
ANTIPSIHOTISKIE LĪDZEKĻI		
pimozīds kvetiapīns lurazidons	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo zāļu koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Pimozīda, kvetiapīna vai lurazidona kombinācija ar EVOTAZ ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
SIRDS UN ASINSVADU SISTĒMAS LĪDZEKĻI		
<i>Antiaritmiskie līdzekļi</i>		
dizopiramīds flekainīds meksiletīns propafenons	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt būtiskas un/vai dzīvībai bīstamas nevēlamas reakcijas. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar EVOTAZ, jāievēro piesardzība un ieteicams kontrolēt to terapeitisko koncentrāciju.
amiodarons dronedarons hinidīns sistēmiskais lidokaīns	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo antiaritmisko līdzekļu koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Amiodaronam, dronedaronam, hinidīnam un sistēmiskam lidokaīnam ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs, tādēļ to lietošana ir kontrindicēta, jo EVOTAZ var inhibēt CYP3A (skatīt 4.3. apakšpunktu).
digoksīns (0,5 mg viena deva)/kobicistats (150 mg vairākas devas)	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, digoksīna koncentrācija plazmā var palielināties. digoksīns: AUC:↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : nav noteikta Mijiedarbības mehānisms ir P-gp inhibīcija ar kobicistatu.	Lietojot vienlaicīgi ar kobicistatu, palielinās maksimālā digoksīna koncentrācija. Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, titrējiet digoksīna devu un kontrolējiet digoksīna koncentrāciju. Sākotnēji jāordinē mazākā digoksīna deva.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Antihipertensīvie līdzekļi</i>		
metoprolols timolols	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, beta blokatoru koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP2D6 inhibīcija ar kobicistatu.	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, ieteicama klīniska kontrole un var būt nepieciešama beta blokatora devas samazināšana.
<i>Kalcija kanāla blokatori</i>		
bepridils	EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	Lietošana vienlaicīgi ar bepridilu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
diltiazēms 180 mg vienreiz dienā (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	diltiazēma AUC ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) diltiazēma C _{max} ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) diltiazēma C _{min} ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) dezacetil-diltiazēma AUC ↑165 % (↑145 %; ↑187 %) dezacetil-diltiazēma C _{max} ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) dezacetil-diltiazēma C _{min} ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Nozīmīga ietekme uz atazanavīra koncentrāciju netika novērota. Maksimālais PR intervāls nepagarinājās, salīdzinot ar tikai atazanavīra lietošanu. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Diltiazēmu lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ aktīvo vielu atazanavīru, palielinās diltiazēma un tā metabolīta dezacetil-diltiazēma kopējā iedarbība. Jāapsver diltiazēma sākumdevas mazināšana par 50 %, un ieteicama elektrokardiogrammas kontrole.
amlodipīns felodipīns nikardipīns nifedipīns verapamils	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo kalcija kanāla blokatoru koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Jāievēro piesardzība. Jāapsver kalcija kanāla blokatora devas titrēšana. Ieteicama elektrokardiogrammas kontrole. Šīs zāles lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, ieteicama klīniskās iedarbības un blakusparādību klīniskā kontrole.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
<i>Endotelīna receptora antagonisti</i>		
bosentāns	Bosentāna lietošana vienlaicīgi ar kobicistatu var izraisīt kobicistata koncentrācijas palielināšanās plazmā. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar bosentānu.	Samazinoties kobicistata koncentrācijai plazmā, var samazināties arī atazanavīra koncentrācija plazmā, tādēļ var zust šo zāļu terapeitiskā iedarbība un veidoties rezistence. Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
gonadotropīnu atbrīvojošā hormona antagonistu receptors (GnRH) elagolikss	↓ atazanavīrs ↓ kobicistats ↑ elagolikss Mijiedarbības mehānisms ir elagoliksa iedarbības sagaidāmā palielināšanās, ja būs CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un/vai kobicistatu.	Lietojot elagoliksi kopā ar EVOTAZ, atazanavīra un/vai kobicistata koncentrācija plazmā var pazemināties. Vienlaicīga elagoliksa 200 mg lietošana divreiz dienā ar EVOTAZ ilgāk par 1 mēnesi nav ieteicama, jo iespējams blakusparādību risks, piemēram, kaulu masas zudums un aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās. Jāierobežo vienlaicīga elagoliksa 150 mg lietošana vienreiz dienā ar EVOTAZ līdz 6 mēnešiem. Turklāt jāuzrauga viroloģiskās atbildes reakcijas iespējamās atazanavīra/kobicistata iedarbības samazināšanās dēļ.
KORTIKOSTEROĪDI		
deksametazons un citi kortikosteroīdi, ko metabolizē CYP3A	Vienlaicīga lietošana ar deksametazonu vai citiem kortikosteroīdiem (visi ievadīšanas veidi), kas inducē CYP3A, var izraisīt EVOTAZ ārstnieciskās iedarbības zudumu un rezistences veidošanos pret atazanavīru. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inducēšana ar deksametazonu un CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un/vai kobicistatu.	Vienlaicīga lietošana ar kortikosteroīdiem, ko metabolizē CYP3A, it īpaši lietojot ilgstoši, var palielināt kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības attīstības risku, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu. Jāapsver iespējamais ārstēšanas ieguvums salīdzinājumā ar kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības risku. Informāciju par zemādā ievadītu tādu kortikosteroīdu vienlaicīgu lietošanu, kas jutīgi pret CYP3A4 inhibīciju, skatiet kortikosteroīdu zāļu aprakstā par stāvokļiem vai lietošanu, kas palielina to sistēmisko uzsūkšanos.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
kortikosteroīdi, ko primāri metabolizē CYP3A (ieskaitot betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu).	Mijiedarbība nav pētīta ar nevienu no EVOTAZ sastāvdaļām. Vienlaicīgi lietojot ar EVOTAZ, šo zāļu koncentrācija plazmā var palielināties, izraisot kortizola koncentrācijas samazināšanos serumā.	EVOTAZ un kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana, ko metabolizē CYP3A (piem., flutikazona propionāts vai citi inhalējamie vai nazālie kortikosteroīdi), var palielināt kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības attīstības risku, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu. Vienlaicīga zāļu ievadīšana ar CYP3A metabolizētiem kortikosteroīdiem nav ieteicama, ja vien potenciālais ieguvums pacientam neatsver risku, šādā gadījumā pacientiem nepieciešama kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības novērošana. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona intranazālās vai inhalējamās zāļu formas, jo īpaši lietojot ilgstoši.
kināzes inhibitori fostamatinibs	↑R406, fostamatiniba aktīvais metabolīts Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un/vai kobicistatu.	Fostamatiniba un EVOTAZ vienlaicīga lietošana var palielināt R406, fostamatiniba aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā. Jākontrolē R406 iedarbības toksicitāte, kas izraisa ar devu saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, hepatotoksicitāti un neitropēniju. Var būt nepieciešama fostamatiniba devas samazināšana.
ANTIDEPRESANTI		
<i>Citi antidepresanti</i>		
trazodons	Lietojo ar vienlaicīgi ar EVOTAZ, trazodona koncentrācija plazmā var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Trazodonu lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, kombinācija jālieto piesardzīgi un jāapsver mazāka trazodona deva.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
LĪDZEKĻI EREKTIĻĀS DISFUNKCIJAS ĀRSTĒŠANAI		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
sildenafilis tadalafilis vardenafils avanafils	Sildenafilu, tadalafilu un vardenafilu metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt PDE5 inhibitora koncentrācijas palielināšanos un ar PDE5 saistīto blakusparādību, tostarp hipotensijas, redzes traucējumu un priapisma, pastiprināšanos. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Pacienti jābrīdina par šīm iespējamām blakusparādībām, ja PDE5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai tiek lietoti vienlaicīgi ar EVOTAZ (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, erektilās disfunkcijas ārstēšanai sildenafilu ieteicams lietot piesardzīgi mazākā devā pa 25 mg ik pēc 48 stundām; tadalafilu ieteicams lietot piesardzīgi mazākā devā pa 10 mg ik pēc 72 stundām; vardenafilu ieteicams lietot piesardzīgi mazākā devā, kas nepārsniedz 2,5 mg ik pēc 72 stundām. Pastiprināti jākontrolē nevēlamas reakcijas. Avanafila kombinācija ar EVOTAZ ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sīkāku informāciju par EVOTAZ lietošanu vienlaicīgi ar sildenafilu skatīt arī šīs tabulas punktā LĪDZEKĻI PULMONĀLAS ARTERIĀLAS HIPERTENSIJAS ĀRSTĒŠANAI.
AUGU LĪDZEKĻI		
Divšķautņu asinszāle <i>(Hypericum perforatum)</i>	Asinszāli lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, sagaidāma nozīmīga kobicistata un atazanavīra līmeņa pazemināšanās plazmā. Šo ietekmi var izraisīt CYP3A4 inducēšana. Pastāv terapeitiskās iedarbības zuduma un rezistences veidošanās risks pret atazanavīru (skatīt 4.3. apakšpunktu).	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas satur divšķautņu asinszāli, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
HORMONĀLIE PRETAPAUĢĻOŠANĀS LĪDZEKĻI		
progestīns/estrogēns	Etinilestradiolu un noretindronu saturošus kombinētos perorālos kontraceptīvos līdzekļus lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru, palielinās etinilestradiola un noretindrona koncentrācija. Mijiedarbības mehānisms ir metabolisma inhibīcija ar atazanavīru. Vienlaicīgas EVOTAZ lietošanas ietekme uz progestīnu un estrogēnu nav zināma.	No EVOTAZ lietošanas vienlaicīgi ar hormonālajiem pretapaugļošanās līdzekļiem jāizvairās. Ieteicama cita piemērota (nehormonāla), droša pretapaugļošanās metode.
vienreizēja drospirenona/etinilestradiola 3 mg/0,02 mg deva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar 150 mg kobicistatu vienreiz dienā)	drospirenona AUC: ↑ 130% drospirenona C_{max}: ↔ drospirenona C_{min}: nav aprēķināts etinilestradiola AUC: ↔ etinilestradiola C_{max}: ↔ etinilestradiola C_{min}: nav aprēķināts	Pēc drospirenona/etinilestradiola un atazanavīra/kobicistata lietošanas pieaug drospirenona koncentrācija plazmā. Ja drospirenona/etinilestradiols tiek lietots vienlaicīgi ar atazanavīru/kobicistatu, iespējamās hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicama klīniska uzraudzība.
LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI		
lomitapīds	Lomitapīda vienlaicīga lietošana ar kādu no EVOTAZ sastāvdaļām nav pētīta. Lomitapīda metabolisms ir stipri atkarīgs no CYP3A4, tādēļ tā lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt lomitapīda koncentrācijas palielināšanos.	Pastāv izteikti paaugstināta transamināžu līmeņa un hepatotoksicitātes risks, kas saistīts ar lomitapīda koncentrācijas palielināšanos plazmā. EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar lomitapīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>HMG-CoA reduktāzes inhibitori</i>		
simvastatīns lovastatīns	Simvastatīna un lovastatīna metabolisms ir stipri atkarīgs no CYP3A4, tādēļ to lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt nozīmīgu koncentrācijas palielināšanos.	Simvastatīna vai lovastatīna lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ ir kontrindicēta palielināta miopātijas, arī rabdomiolīzes, riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).
atorvastatīns 10 mg reizes deva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar kobicistatu 150 mg vienreiz dienā)	atorvastatīna AUC: ↑ 822% atorvastatīna C_{max}: ↑ 1785% atorvastatīna C_{min}: nav aprēķināts atazanavīra AUC ↓5% atazanavīra C_{max} ↓7% atazanavīra C_{min} ↓10%	Lietojot kopā ar atazanavīru/kobicistatu, atorvastatīna koncentrācija plazmā paaugstinās. Atorvastatīna lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ nav ieteicama.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
pravastatīns fluvastatīns pitavastatīns	Lai arī vienlaicīga lietošana nav pētīta, lietojot vienlaicīgi ar proteāzes inhibitoriem, iespējama pravastatīna vai fluvastatīna kopējās iedarbības palielināšanās. Pravastatīnu nemetabolizē CYP3A4. Fluvastatīnu daļēji metabolizē CYP2C9. Lietojojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, var palielināties pitavastatīna koncentrācija plazmā.	Jāievēro piesardzība.
rosuvastatīns (10 mg reizes deva) (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar kobicistatu 150 mg vienreiz dienā)	rosuvastatīna AUC: ↑ 242% rosuvastatīna C _{max} : ↑ 958% rosuvastatīna C _{min} : nav aprēķināts <i>atazanavīra AUC: ↔</i> <i>atazanavīra C_{max}: ↔</i> <i>atazanavīra C_{min}: ↑ 6%</i>	Lietojojot kopā ar atazanavīru/kobicistatu, rosuvastatīna koncentrācija plazmā paaugstinās. Nepārsniegt 10 mg rosuvastatīna dienā, ja nepieciešams lietot vienlaicīgi ar citām zālēm. Ieteicama klīniskā drošuma (piem., miopātija) uzraudzība.
INHALĒJAMI BETA AGONISTI		
salmeterols	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt salmeterola koncentrācijas palielināšanos un ar salmeterolu saistīto blakusparādību pastiprināšanos. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Salmeterola lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
MELNĀ RUDZU GRAUDA ATVASINĀJUMI		
dihidroergotamīns ergometrīns ergotamīns metilergonovīns	EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar šiem melnā rudzu grauda atvasinājumiem ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI		
perfenazīns risperidons tioridazīns	Neiroleptisko līdzekļu lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var izraisīt to koncentrācijas palielināšanos plazmā. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 un/vai CYP2D6 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Lietojojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, var būt nepieciešama mazāka CYP3A vai CYP2D6 metabolizēto neiroleptisko līdzekļu deva.

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
OPIOĪDIE LĪDZEKĻI		
buprenorfīns, vienreiz dienā, stabila balstdeva (atazanavīrs 300 mg vienreiz dienā kopā ar ritonavīru 100 mg vienreiz dienā)	buprenorfīna AUC ↑67 % buprenorfīna C_{max} ↑37 % buprenorfīna C_{min} ↑69 % norbuprenorfīna AUC ↑105 % norbuprenorfīna C_{max} ↑61 % norbuprenorfīna C_{min} ↑101 % Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 un UGT1A1 inhibīcija ar atazanavīru. Atazanavīra koncentrācija nozīmīgi nemainījās.	Lietojot vienlaicīgi, nepieciešama klīniska kontrole, vai nerodas sedācija un ietekme uz kognitīvām funkcijām. Var apsvērt mazāku buprenorfīna devu.
buprenorfīns/ naloksons kombinācijā ar kobicistatu	buprenorfīna AUC: ↑35% buprenorfīna C_{max}: ↔66 % buprenorfīna C_{min}: ↑66% naloksona AUC: ↓28% naloksona C_{max}: ↓28% Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar kobicistatu.	
metadons, stabila balstdeva (atazanavīrs 400 mg vienreiz dienā)	Lietojot vienlaicīgi ar atazanavīru, netika novērota nozīmīga ietekme uz metadona koncentrāciju. Metadonu lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, mijiedarbība nav gaidāma, jo pierādīts, ka kobicistatam nav nozīmīgas ietekmes uz metadona koncentrāciju.	Metadonu lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, deva nav jāpielāgo.
LĪDZEKĻI PULMONĀLAS ARTERIĀLAS HIPERTENSIJAS ĀRSTĒŠANAI		
<i>PDE5 inhibitori</i>		
sildenafilis	Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var palielināt PDE5 inhibitora koncentrāciju un pastiprināt ar PDE5 inhibitoru saistītās blakusparādības. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar atazanavīru un kobicistatu.	Droša un efektīva sildenafilis deva pulmonālās arteriālās hipertensijās ārstēšanā, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar EVOTAZ, nav noskaidrota. Sildenafilis lietošana pulmonālās arteriālās hipertensijas ārstēšanai ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles pēc terapeitiskās darbības klases	Mijiedarbība	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
SEDATĪVI/MIEGA LĪDZEKĻI		
midazolāms triazolāms	Midazolāmu un triazolāmu intensīvi metabolizē CYP3A4. Lietošana vienlaicīgi ar EVOTAZ var ievērojami palielināt šo benzodiazepīnu koncentrāciju. Pamatojoties uz datiem par citiem CYP3A4 inhibitoriem, midazolāmu lietojot iekšķīgi, sagaidāma nozīmīgi lielāka tā koncentrācija plazmā. Dati par parenterāla midazolāma lietošanu vienlaicīgi ar citiem proteāzes inhibitoriem liecina, ka midazolāma līmenis plazmā var paaugstināties 3-4 reizes.	EVOTAZ nedrīkst lietot vienlaicīgi ar triazolāmu vai iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), savukārt EVOTAZ un parenterāla midazolāma vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība. EVOTAZ vienlaicīgi ar parenterālu midazolāmu drīkst lietot tikai intensīvās terapijas nodaļā (ITN) vai līdzīgos apstākļos, kad iespējama rūpīga klīniskā novērošana un atbilstoša medicīniskā aprūpe, ja radies elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši tad, ja tiek lietota vairāk nekā viena midazolāma deva.
bupirons klorazepāts diazepāms estazolāms flurazepāms zolpidēms	Lietojot vienlaicīgi ar EVOTAZ, šo sedatīvo/miega līdzekļu koncentrācija var palielināties. Mijiedarbības mehānisms ir CYP3A4 inhibīcija ar kobicistatu.	Šo sedatīvo/miega līdzekļu deva var būt jāmazina, un ieteicama koncentrācijas kontrole.
GASTROINTESTINĀLĀ TRAKTA MOTORIKU VEICINOŠI LĪDZEKĻI		
cisaprīds	EVOTAZ nedrīkst lietot kombinācijā ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības spektrs.	EVOTAZ lietošana vienlaicīgi ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav ieteicams lietot EVOTAZ grūtniecības laikā, kā arī to nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā; ieteicama alternatīva shēma (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Tas izskaidrojams ar būtiski mazāku kobicistata iedarbību un līdz ar to ar samazinātu vienlaicīgi lietotu pretretrovīrusu līdzekļu, tostarp atazanavīra, iedarbību otrajā un trešajā trimestrī, salīdzinot ar pēcdzemdību periodu.

EVOTAZ pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Atazanavīrs, EVOTAZ aktīvā sastāvdaļa, ir atklāts cilvēka pienā. Nav zināms, vai kobicistats/tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka kobicistats/tā metabolīti izdalās pienā. Tā kā iespējama gan HIV transmisija, gan būtisku blakusparādību rašanās ar krūti barotiem zīdaiņiem, sievietēm jānorāda nebarot bērnu ar krūti EVOTAZ lietošanas laikā.

Fertilitāte

Pētījumi par EVOTAZ ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav veikti. Neklīniskos fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumos ar žurkām, atazanavīrs izraisīja pārošanās cikla izmaiņas, neietekmējot pārošanos vai fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par kobicistata ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu kobicistata ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

EVOTAZ nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Atazanavīru un kobicistatu saturošu ārstēšanas shēmu lietošanas laikā var rasties reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

EVOTAZ kopējais drošuma profils ir balstīts uz datiem no klīniskiem pētījumiem par atazanavīru vai atazanavīru, kas farmakokinētiski pastiprināts ar kobicistatu vai ritonavīru, un pēcreģistrācijas datiem.

Tā kā EVOTAZ satur atazanavīru un kobicistatu, var rasties blakusparādības, kas saistītas ar atsevišķām aktīvām vielām.

3. fāzes pētījumā (GS-US-216-0114) biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar kobicistatu pastiprināta atazanavīra grupā bija saistītas ar paaugstinātu bilirubīna līmeni (skatīt 2. tabulu).

Divos kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros pētāmās personas saņēma tikai atazanavīru (400 mg vienreiz dienā) vai ar ritonavīru (100 mg dienā) pastiprinātu atazanavīru (300 mg dienā), visbiežāk ziņotās blakusparādības bija slikta dūša, caureja un dzelte. Vairumā gadījumu par dzelti ziņoja no dažām dienām līdz dažiem mēnešiem pēc ārstēšanas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pēcreģistrācijas novērošanas periodā tika ziņots par hronisku nieru slimību HIV inficētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīru gan kopā ar ritonavīru, gan bez tā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā.

Nevēlamās blakusparādības sagrupētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$). Katra sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to būtiskuma samazināšanās secībā.

2. tabula. Kopsavilkums par blakusparādībām tabulā

Orgānu sistēmu klasifikācija Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Bieži	pastiprināta ēstgriba
Retāk	ķermeņa masas samazināšanās, ķermeņa masas palielināšanās, anoreksija
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži	bezmiegs, patoloģiski sapņi
Retāk	depresija, miega traucējumi, dezorientācija, trauksme
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži	galvassāpes, reibonis, miegainība, disgeizija
Retāk	perifēra neiropātija, sinkope, amnēzija
<i>Acu bojājumi</i>	
Ļoti bieži	acu dzelte
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Retāk	<i>torsades de pointes</i> ^a
Reti	QTc pagarināšanās ^a , tūska, sirdsklauves
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	hipertensija
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Retāk	aizdusa
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži	slikta dūša
Bieži	vemšana, caureja, dispepsija, vēdersāpes, vēdera uzpūšanās, flatulence, sausa mute
Retāk	pankreatīts, gastrīts, aftozs stomatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži	dzelte
Bieži	hiperbilirubinēmija
Retāk	hepatīts, holelitiāze ^a , holestāze ^a
Reti	hepatosplenomegālija, holecistīts ^a
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži	izsitumi
Retāk	nieze, daudzformu eritēma ^{a,b} , toksiski izsitumi uz ādas ^{a,b} , ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindroms ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) ^{a,b} , angioedēma ^a , nātrene, alopēcija
Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms ^{a,b} , vezikobullozi izsitumi, ekzēma, vazodilatācija
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Retāk	mialģija, muskuļu atrofija, artralģija
Reti	miopātija

Orgānu sistēmu klasifikācija Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk	nefrolitiāze ^a , hematūrija, proteinūrija, polakiūrija, intersticiāls nefrīts, hroniska nieru slimība ^a
Reti	nieru sāpes
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
Retāk	Ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži	nogurums
Retāk	pireksija, astēnija, sāpes krūškurvī, savārgums
Reti	gaitas traucējumi

^a Šīs nevēlamās blakusparādības tika atklātas pēcreģistrācijas uzraudzības laikā; taču to sastopamības biežums tika aplēsts, pamatojoties uz statistiskiem aprēķiniem par kopējo atazanavīra iedarbībai (ar ritonavīru un bez tā) pakļauto pacientu skaitu nejaušinātos kontrolētos un citos pieejamos klīniskos pētījumos (n = 2321).

^b Sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā "Atsevišķu blakusparādību raksturojums".

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts.

Imūnās reaktivācijas sindroms un autoimūni traucējumi

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētu pretretrovīrusu terapijas (CART) sākumā var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskām vai atlieku oportūniskām infekcijām. Ziņojumi ir saņemti arī par autoimūniem traucējumiem (piemēram, Greivsa slimību un autoimūnu hepatītu); taču laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šīs komplikācijas var rasties daudzus mēnešus pēc terapijas sākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējušu HIV slimību vai ilgstošu kombinētu pretretrovīrusu terapiju (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi un saistītie sindromi

Izsitumi parasti ir viegli vai vidēji smagi makulopapulāri izsitumi uz ādas, kas rodas pirmās 3 nedēļās pēc atazanavīra lietošanas sākuma.

Saistībā ar atazanavīra lietošanu saņemti ziņojumi par Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), daudzformu eritēmu (*erythema multiforme*), toksiskiem izsitumiem uz ādas un ar zāļu lietošanu saistītu izsitumu sindromu, kas norit ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ir pierādīts, ka EVOTAZ aktīvā viela kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu, inhibējot kreatinīna tubulāro sekrēciju. Tikai ar kobicistata inhibējošo ietekmi saistītais kreatinīna līmeņa paaugstinājums serumā, salīdzinot ar tā vērtību pirms terapijas, parasti nepārsniedz 0,4 mg/dl.

Pētījumā GS-US-216-0114 aprēķinātā kreatinīna klīrensa samazinājums tika novērots jau agrīnā kobicistata terapijas posmā, bet pēc tam tas stabilizējās. Vidējās ($\pm$ SN) pēc Kokrofta-Gola metodes aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma (aGFĀ) izmaiņas pēc 144 terapijas nedēļām bija $-15,1 \pm 16,5$ ml/min ar kobicistatu pastiprināta atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra DF fiksētu

devu kombinācijas grupā un $-8,0 \pm 16,8$ ml/min ar ritonavīru pastiprināta atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra DF fiksētu devu kombinācijas grupā.

Ietekme uz aknām

Pētījumā GS-US-216-0114 visās 144 terapijas nedēļās bieži radās hiperbilirubinēmija ($> 1 \times \text{ANR}$): 97,7 % pacientu ar kobicistatu pastiprināta atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra DF fiksētu devu kombinācijas grupā un 97,4 % pacientu ar ritonavīru pastiprināta atazanavīra plus emtricitabīna un tenofovīra DF fiksētu devu kombinācijas grupā. Taču kopējā bilirubīna līmeņa paaugstinājums $> 2 \times \text{ANR}$ ar kobicistatu pastiprināta atazanavīra grupā bija lielākam procentuālam daudzumam pacientu nekā ar ritonavīru pastiprināta atazanavīra grupā (attiecīgi 88,0 % un 80,9 %). Pētāmo zāļu pārtraukšanas biežums ar bilirubīna līmeni saistītu blakusparādību dēļ bija mazs, un abās grupās tas bija līdzīgs (4,9 % kobicistata pastiprinātā atazanavīra grupā un 4,0 % ar ritonavīru pastiprināta atazanavīra grupā). Alanīna aminotransferāzes vai aspartāta aminotransferāzes līmeņa paaugstinājums $> 3 \times \text{ANR}$ tika novērots 12,8 % pētāmo personu ar kobicistatu pastiprināta atazanavīra grupā un 9,0 % pētāmo personu ar ritonavīru pastiprināta atazanavīra grupā.

Novirzes laboratoriskajos izmeklējumos

Biežāk ziņotās novirzes laboratoriskajos izmeklējumos pacientiem, kas lietoja atazanavīru un vienu vai vairākus NRTI, bija paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis, par kuru tika ziņots galvenokārt kā par paaugstinātu netiešā (nekonjugētā) bilirubīna līmeni (1., 2., 3. vai 4. pakāpes paaugstinājums 87% pētāmo personu). Trešās vai 4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstinājums tika novērots 37% pacientu (6% pacientu bija 4. pakāpes blakusparādība). Kopējā bilirubīna līmeņa 3.-4. pakāpes paaugstinājums bija 53 % iepriekš ārstēto pacientu, kas lietoja atazanavīru 300 mg vienreiz dienā un 100 mg ritonavīra vienreiz dienā vidēji 95 nedēļas. Kopējā bilirubīna līmeņa 3.-4. pakāpes paaugstinājums bija 48 % iepriekš neārstēto pacientu, kas lietoja atazanavīru 300 mg vienreiz dienā un 100 mg ritonavīra vienreiz dienā vidēji 96 nedēļas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas klīniski nozīmīgas (3. vai 4. pakāpes) laboratoriskās novirzes, par kādām tika ziņots ≥ 2 % atazanavīru un vienu vai vairākus NRTI lietojošo pacientu, bija paaugstināts kreatīnīna līmenis (7 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes/seruma glutamīna-piruvāta transamināzes līmenis (ALAT/SGTP) (5 %), mazs neitrofilu skaits (5 %), paaugstināts aspartāta aminotransferāzes/seruma glutamīna-oksālacetāta transamināzes (ASAT/SGOT) līmenis (3 %) un paaugstināts lipāzes līmenis (3 %).

Diviem procentiem atazanavīru lietojošo pacientu vienlaikus radās 3.-4. pakāpes ALAT/ASAT līmeņa un 3.-4. pakāpes kopējā bilirubīna līmeņa paaugstinājums.

Pediatriskā populācija

3 mēnešus līdz 12 gadiem veci pediatriski pacienti

Klīniskos pētījumos atazanavīra terapijas vidējais ilgums pediatriskiem pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz mazāk nekā 18 gadiem bija 115 nedēļas. Šajos pētījumos novērotais kopējais drošuma profils bija līdzīgs drošuma īpašībām pieaugušajiem. Tika saņemti ziņojumi par asimptomātiskas pirmās pakāpes (23 %) un otrās pakāpes (1 %) atrioventrikulārās blokādes rašanos pediatriskiem pacientiem. Biežāk ziņotās laboratoriskās novirzes atazanavīru lietojošiem pediatriskiem pacientiem bija kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās ($\geq 2,6$ reizes ANR, 3.-4. pakāpe), kas radās 45 % pacientu.

12 līdz 18 gadiem veci pediatriski pacienti ar ķermeņa masu virs 35 kg

Atazanavīra drošums, to lietojot kopā ar kobicistatu un diviem NRTI līdz nemaskētā klīniskā pētījuma (GS-US-216-0128) 48. nedēļai ir vērtēts 12 līdz 18 gadus veciem ar HIV-1 inficētiem pediatriskiem pacientiem (N = 14) ar viroloģisku nomākumu. Šajā pētījumā atazanavīra un kobicistata kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem

Citas īpašas pacientu grupas

Pacienti, kuriem vienlaikus ir B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa infekcija

Vienlaikus inficētiem pacientiem ar B un/vai C hepatītu bija lielāka paaugstināta aknu transamināžu līmeņa iespējamība pirms terapijas sākuma nekā pacientiem, kuriem vīrushepatīta nebija. Pacientiem ar vīrushepatītu un pacientiem, kuriem vīrushepatīta nebija, bilirubīna līmeņa paaugstinājuma sastopamība neatšķīrās. Ar terapiju saistīta hepatīta vai transamināzes līmeņa paaugstinājuma sastopamība vienlaikus ar hepatītu inficētiem pacientiem atazanavīra un salīdzināmo zāļu grupā bija līdzīga (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuriem vienlaikus ir hroniska B hepatīta vai C hepatīta vīrusa infekcija

Pētījumā GS-US-216-0114, 3,6% pacientu bija pozitīvs B hepatīta vīrusa vīrsmas antigēns un 5,3% bija seropozitīvs C hepatīta vīruss. Pacientiem ar nozīmīgām aknu darbības rādītāju novirzēm parasti sākotnēji bija patoloģiski transamināžu (ASAT vai ALAT) rādītāji ar pamatā esošu hronisku vai akūtu B vai C hepatīta vienlaicīgu infekciju, vienlaicīgu hepatotoksisku zāļu (piemēram, izoniazīds) lietošanu, pārmērīgu alkohola lietošanu vai alkoholismu anamnēzē.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par akūtu EVOTAZ pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

EVOTAZ pārdozēšanas gadījumā nav īpaša antidota. Ja notikusi EVOTAZ pārdozēšana, jākontrolē, vai pacientam nerodas toksiskās izpausmes. Ārstēšanai jāietver vispārīgi balstterapijas pasākumi, tai skaitā vitālo pazīmju un EKG kontrole, kā arī pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Tā kā atazanavīrs un kobicistats tiek intensīvi metabolizēti aknās un ir stipri saistīti ar olbaltumvielām, maz ticams, ka dialīze ļaus izvadīt nozīmīgu daudzumu šo zāļu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR15.

Darbības mehānisms

EVOTAZ ir pretvīrusu līdzekļa atazanavīra un tā farmakokinētiskā pastiprinātāja kobicistata fiksētu devu kombinācija.

Atazanavīrs

Atazanavīrs ir azapeptīds, HIV-1 proteāzes inhibitors (PI). Šis savienojums specifiski inhibē vīrusam specifiskā vīrusa Gag-Pol proteīnu apstrādi ar HIV-1 inficētās šūnās, tā aizkavējot nobriedušu virionu veidošanos un citu šūnu inficēšanu.

Kobicistats

Kobicistats ir selektīvs, uz mehānismu balstīts CYP3A apakšsaimes citohromu P450 inhibitors. CYP3A mediētā metabolisma inhibīcija ar kobicistatu pastiprina CYP3A substrātu, piemēram, atazanavīra, kopējo sistēmisko iedarbību, ja to biopieejamība ir ierobežota un eliminācijas pusperiodu samazina no CYP3A atkarīgais metabolisms.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Atazanavīrs

Šūnu kultūrā atazanavīram piemīt anti-HIV-1 (visām pārbaudītajām grupām) un anti-HIV-2 aktivitāte.

Kobicistats

Kobicistatam nav pretvīrusu aktivitātes.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kobicistata ietekme uz atazanavīra farmakokinētiku

EVOTAZ antiretrovirālo iedarbību nodrošina aktīvā viela atazanavīrs. Kobicistata kā atazanavīra farmakokinētiskā pastiprinātāja aktivitāte pierādīta farmakokinētiskos pētījumos. Šajos farmakokinētiskajos pētījumos 300 mg atazanavīra kopējā iedarbība pēc lietošanas kopā ar 150 mg kobicistata atbilda tā iedarbībai pēc pastiprinājuma ar 100 mg ritonavīra. EVOTAZ ir bioekvivalents 300 mg atazanavīra lietošanai vienreiz dienā kombinācijā ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā, ja tie tiek vienlaicīgi lietoti kā atsevišķi līdzekļi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Terapiju iepriekš nelietojuši ar HIV-1 inficēti pacienti

Atazanavīra un kobicistata drošums un efektivitāte ar HIV-1 inficētiem pacientiem tika vērtēta nejaušinātā, dubultmaskētā, ar aktīvu salīdzināmo terapiju kontrolētā 3. fāzes pētījumā GS-US-216-0114. Tajā piedalījās ar HIV-1 inficēti pacienti, kuriem sākotnējais aprēķinātais kreatinīna klīrenss pārsniedza 70 ml/min un kas iepriekš nebija saņēmuši terapiju (n = 692).

Pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās attiecībā 1:1 vai nu atazanavīra 300 mg un kobicistata 150 mg lietošanai vienreiz dienā, vai arī atazanavīra 300 mg un ritonavīra 100 mg lietošanai vienreiz dienā, abas kombinācijas lietojot kopā ar nemainīgu pamatshēmu, kuru veidoja tenofovēra DF 300 mg un emtricitabīns 200 mg fiksētu devu kombinācijas tabletē. Nejaušinātā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc HIV-1 RNS līmeņa skrīninga laikā ($\leq 100\,000$ kopijas/ml vai $> 100\,000$ kopijas/ml). Virusoloģiskās atbildes reakcijas biežums tika noteikts abās terapijas grupās, un virusoloģiskā atbildes reakcija tika definēta kā nenosakāma vīrusa slodze (< 50 HIV-1 RNS kopijas/ml). Terapijas sākumā bija zināma vīrusu jutība pret atazanavīru, emtricitabīnu un tenofovēru DF.

Demogrāfiskie dati un raksturlielumi pētījuma sākumā starp atazanavīra un kobicistata, atazanavīra un ritonavīra grupām bija līdzīgi. Vidējais pacienta vecums bija 36 gadi (diapazons: 19-70). Vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija $4,81 \log_{10}$ kopijas/ml (diapazons: 3,21-6,44). Vidējais sākotnējais CD4⁺ šūnu skaits bija 352 šūnas/mm^3 (diapazons: 1-1455) un 16,9% bija CD4⁺ šūnu skaits $\leq 200 \text{ šūnas/mm}^3$. Ar sākotnējo vīrusu slodzi $> 100,000$ kopijas/ml bija 39,7% pacientu. Terapijas galarezultāts pētījuma GS-US-216-0114 48. un 144. nedēļā ir sniegts 3. tabulā.

3. tabula. Nejaušinātās terapijas virusoloģiskais galarezultāts pētījumā GS-US-216-0114 pēc 48^a un 144^b nedēļām

	48. nedēļa		144. nedēļā	
	Atazanavīrs ar kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanavīrs ar ritonavīru ^f (n = 348)	Atazanavīrs ar kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanavīrs ar ritonavīru ^f (n = 348)
Virusoloģiskā atbildes reakcija HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	85 %	87%	72%	74%
Atšķirība starp terapijas grupām	-2,2 % (95 % TI = -7,4 %; 3,0 %)		-2,1% (95 % TI = -8,7%; 4,5%)	

	48. nedēļa		144. nedēļā	
	Atazanavīrs ar kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanavīrs ar ritonavīru ^f (n = 348)	Atazanavīrs ar kobicistatu ^f (n = 344)	Atazanavīrs ar ritonavīru ^f (n = 348)
Virusoloģiska neveiksme^c	6%	4%	8%	5%
Nav virusoloģisku datu 48. nedēļas vai 144. nedēļas loga perioda laikā	9%	9%	20%	21%
Pārtraukta pētāmo zāļu lietošana blakusparādības vai nāves dēļ ^d	6%	7%	11%	11%
Pārtraukta pētāmo zāļu lietošana citu iemeslu dēļ un pēdējie pieejami dati par HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Nav datu loga perioda laikā, taču lieto pētāmās zāles	0%	0%	< 1 %	< 1 %

^A 48. nedēļas loga periods ir no 309. līdz 378. dienai (ieskaitot).

^B 144. nedēļas loga periods ir no 967. līdz 1050. dienai (ieskaitot).

^C Ietvertas pētāmās personas, kurām 48. vai 144. nedēļas loga periodu laikā bija ≥ 50 kopijas/ml, pētāmās personas, kas agri pārtrauca terapiju efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ, pētāmās personas, kas terapiju pārtrauca dēļ cita iemesla, kas nebija blakusparādība, nāves vai efektivitātes trūkuma vai zuduma dēļ un kurām terapijas pārtraukšanas brīdī vīrusa slodze bija ≥ 50 kopijas/ml.

^D Ietverti pacienti, kas terapiju pārtrauca blakusparādības vai nāves dēļ jebkurā laika brīdī no 1. dienas līdz loga periodam, ja tā rezultāts bija virusoloģisku datu trūkums noteiktā loga periodā.

^E Ietverti pacienti, kas terapiju pārtrauca dēļ cita iemesla, kas nebija blakusparādība, nāve vai efektivitātes trūkums vai zudums, piemēram, atsaucis piekrišanu dalībai pētījumā, zuda novērošanai.

^F Plus pamatshēma ar emtricitabīna 200 mg un tenofovīra DF 300 mg fiksētās devas kombināciju.

Atazanavīrs ar kobicistatu un emtricitabīna un tenofovīra DF fiksētu devu kombinācija, panākot HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml, nebija pārāka par atazanavīru ar ritonavīru un emtricitabīna un tenofovīra DF fiksētu devu kombināciju.

Pētījumā GS-US-216-0114 vidējais CD4⁺ šūnu skaita palielinājums 48. un 144. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija attiecīgi 213 un 310 šūnas/mm³ pacientiem, kas lietoja atazanavīru ar kobicistatu, un attiecīgi 219 un 332 šūnas/mm³ pacientiem, kas lietoja atazanavīru ar ritonavīru.

Rezistence

EVOTAZ rezistences profilu nosaka atazanavīrs. Tā kā kobicistatam nepiemīt pretvīrusu aktivitātes, tas nerada nekādu HIV rezistences mutāciju izlasi.

Atazanavīrs

Klīniskos pētījumos par nepastiprināta atazanavīra lietošanu antiretrovirālo terapiju iepriekš nelietojušiem pacientiem I50L substitūcija, dažreiz kombinācijā ar A71V mutāciju, ir atazanavīra rezistencei raksturīgā substitūcija. Rezistences pakāpe pret atazanavīru bija no 3,5 līdz 29 reizēm bez pierādījumiem par fenotipisku krustenisku rezistenci pret citiem PI. Sīkāku informāciju skatīt REYATAZ zāļu aprakstā.

Atazanavīrs kopā ar kobicistatu

Dati par rezistences rašanos pret atazanavīru, kas pastiprināts ar kobicistatu, ir ierobežoti.

Analīzē par terapijas neveiksmi pētāmām personām, kas pētījumā GS-US-216-0114 līdz 144. nedēļai 300 mg atazanavīra lietoja kopā ar 150 mg kobicistata, analizējama informācija par genotipu no

sapārotiem izolātiem, kas iegūti pirms terapijas sākuma un pēc terapijas neveiksmes, bija pieejama visiem 21 virusoloģiskas neveiksmes gadījumiem šajā grupā (6 %, 21/344). No 21 pētāmām personām 3 radās ar emtricitabīnu saistīta rezistences substitūcija M184V. Nevienai pētāmai personai neradās ar tenofoviru saistīta rezistences substitūcija K65R vai K70E vai jebkāda primāra, ar proteāzes inhibitoriem saistīta rezistences substitūcija. Atazanavīra 300 mg un ritonavīra 100 mg grupā novērtējami genotipa dati bija pieejami par visiem 19 virusoloģiskās neveiksmes gadījumiem (5 %, 19/348). No 19 pacientiem 1 pacientam attīstījās ar emtricitabīnu saistīta rezistences substitūcija M184V, ar tenofoviru vai proteāzes inhibitoriem saistīta rezistences substitūcija neradās.

Pediatriskā populācija

3 mēnešus līdz 12 gadus veci pediatriski pacienti ar ķermeņa masu zem 35 kg

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt EVOTAZ pētījumu rezultātus par HIV-1 infekcijas ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

12 līdz 18 gadus veci pediatriski pacienti ar ķermeņa masu virs 35 kg

Atazanavīra un kobicistata kombinācijas drošums un efektivitāte ar HIV-1 inficētiem 12 līdz 18 gadus veciem pacientiem, kuriem bija viroloģisks nomākums un sākotnējais aprēķinātais kreatinīna klīrenss ≥ 90 ml/min, ir vērtēta nemaskētā 2./3. fāzes pētījumā GS-US-216-0128. 14 pacientu papildus fona shēmai, kurā bija iekļauta divu NRTI lietošana, vienreiz dienā saņēma pa 300 mg atazanavīra un pa 150 mg kobicistata.

Pacientu vecuma mediāna bija 14 gadi (diapazons: 12 līdz 17 gadi), pacientu ķermeņa masas mediāna bija 52,7 kg (diapazons: 46,5 līdz 63,3 kg), 71% pacientu bija vīriešu dzimuma, 57 % bija aziāti, 29 % bija baltādaini, un 14 % bija melnādaini. Pētījuma sākumā 13 no 14 pētāmajām personām HIV-1 RNS līmenis plazmā bija < 50 kopiju/ml, un 1 pētāmajai personai HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 50 kopijas/ml.

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar atazanavīra un kobicistata kombināciju, sākotnējā CD4+ šūnu skaita un CD4+ šūnu % daudzuma mediāna bija attiecīgi 770 šūnu/mm³ (diapazons: 486 līdz 1765 šūnas/mm³) un 33% (diapazons: 23 līdz 45%). 48. nedēļā 93% pacientu (13 no 14) bija saglabājis HIV-1 RNS līmeni < 50 kopiju/ml, un CD4+ šūnu skaita un CD4+ šūnu % daudzuma izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija attiecīgi -60 šūnu/mm³ un -0,3%. 3 no 14 pacientiem kvalificējās rezistences analīzei: 1 pacientam netika novērota rezistence pret proteāzes vai reversās transkriptāzes inhibitoriem, un par 2 pacientiem trūka datu nesekmīgas noteikšanas analīzes dēļ.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Viena EVOTAZ tablete ir bioekivalenta ar vienu atazanavīra kapsulu (300 mg) kopā ar vienu kobicistata tableti (150 mg) pēc vienas iekšķīgas devas lietošanas kopā ar vieglu maltīti klīniski veseliem brīvprātīgajiem (n = 62).

Turpmākie apgalvojumi atspoguļo atazanavīra un kobicistata kombinācijas vai EVOTAZ atsevišķo aktīvo vielu farmakokinētiskās īpašības.

Uzsūkšanās

Klīniskā pētījumā, kurā ar HIV inficētām pētāmām personām (n = 22) bija jālieto atazanavīrs 300 mg ar kobicistatu 150 mg vienreiz dienā kopā ar pārtiku, atazanavīra līdzsvara C_{max} , AUC_{tau} un C_{tau} (vidējās vērtības SN) vērtības bija attiecīgi $3,9 \pm 1,9$ µg/ml, $46,1 \pm 26,2$ µg•h/ml un $0,80 \pm 0,72$ µg/ml. Kobicistata līdzsvara C_{max} , AUC_{tau} un C_{tau} (vidējā vērtība $\pm$ SN) vērtības bija attiecīgi $1,5 \pm 0,5$ µg/ml, $11,1 \pm 4,5$ µg•h/ml un $0,05 \pm 0,07$ µg/ml (n = 22).

Pārtikas ietekme

Vienas EVOTAZ devas lietošana kopā ar vieglu maltīti (336 kcal, 5,1 g tauku, 9,3 g olbaltumvielu) izraisīja atazanavīra C_{max} palielināšanos par 42 %, atazanavīra AUC palielināšanos par 28 %, kobicistata C_{max} palielināšanos par 31 % un kobicistata AUC palielināšanos par 24 %, salīdzinot ar

lietošanu tukšā dūšā. Vienas EVOTAZ devas lietošana ar treknu maltīti (1038 kcal, 59 g tauku, 37 g olbaltumvielu) izraisīja atazanavīra C_{max} samazināšanos par 14 % un neietekmēja atazanavīra AUC vai kobicistata kopējo iedarbību (C_{max} , AUC), salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Atazanavīra 24 stundu koncentrācija pēc trekna maltītes palielinājās par aptuveni 23 % aizkavētas uzsūkšanās dēļ; mediānais T_{max} palielinājās no 2,0 līdz 3,5 stundām. C_{max} un AUC pēc trekna maltītes samazinājās par 36 % un attiecīgi par 25 %, salīdzinot ar vieglu maltīti; tomēr 24 stundu atazanavīra koncentrācija bija līdzīga, EVOTAZ lietojot ar vieglu maltīti un treknu maltīti. Lai palielinātu biopieejamību, EVOTAZ jālieto kopā ar pārtiku.

Izkliede

Atazanavīrs

Koncentrācijā no 100 līdz 10 000 ng/ml atazanavīrs aptuveni 86 % apmērā bija saistīts ar cilvēka seruma proteīniem. Atazanavīrs piesaistās alfa-1-skābajam glikoproteīnam (AAG) un albumīnam līdzīgā apmērā (89 % ar AAG un 86 % ar albumīnu, ja koncentrācija ir 1000 ng/ml). Vairāku devu pētījumā ar HIV inficētiem pacientiem, kas lietoja 400 mg atazanavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti 12 nedēļas, atazanavīru konstatēja cerebrospinalajā šķidrumā un sēklas šķidrumā.

Kobicistats

Kobicistats ir 97-98 % apmērā saistīts ar cilvēka plazmas proteīniem, un vidējā attiecība starp zāļu koncentrāciju plazmā un asinīs bija 2.

Biotransformācija

Atazanavīrs

Pētījumi, kuros piedalījās cilvēki, un *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka atazanavīru līdz oksidētiem metabolītiem metabolizē galvenokārt CYP3A4 izoenzīms. Metabolīti pēc tam tiek izvadīti ar žulti gan nesaistītā formā, gan kā glikuronēti metabolīti. Papildu mazāk nozīmīgi metabolisma ceļi ir N-dealkilēšana un hidrolīze. Raksturoti divi mazāk nozīmīgi atazanavīra metabolīti plazmā. Nevienam no metabolītiem nebija pretvīrusu aktivitātes *in vitro*.

Kobicistats

Kobicistats tiek metabolizēts ar CYP3A (galvenais) un CYP2D6 (sekundārais) mediēto oksidāciju un netiek glikuronidēts. Pēc [14 C]kobicistata iekšķīgas lietošanas 99 % radioaktivitātes plazmā bija nemainīts kobicistats. Zems metabolītu līmenis novērots urīnā un fēcēs, un tas neietekmē kobicistata CYP3A inhibējošo aktivitāti.

Eliminācija

Atazanavīrs

Pēc vienas 400 mg [14 C]atazanavīra devas 79 % radioaktivitātes konstatēja fēcēs un 13 % radioaktivitātes – urīnā. Aktīvā viela nemainītā formā veidoja apmēram 20 % lietotās devas fēcēs un 7 % lietotās devas urīnā. Pēc 2 nedēļu terapijas ar 800 mg vienreiz dienā vidēji 7 % devas tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu. Ar HIV inficētiem pieaugušajiem (n = 33, kombinēti pētījumi) atazanavīra dozēšanas intervālā vidējais eliminācijas pusperiods pēc 300 mg dienas devas kopā ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā ar vieglu maltīti bija aptuveni 12 stundas līdzsvara koncentrācijā.

Kobicistats

Pēc [14 C]kobicistata iekšķīgas lietošanas 86 % un 8,2 % devas tika noteikti attiecīgi fēcēs un urīnā. Mediānais terminālais kobicistata eliminācijas pusperiods plazmā pēc tā lietošanas ir aptuveni 3-4 stundas.

Linearitāte/nelinearitāte

Atazanavīrs

Atazanavīram raksturīga nelineāra farmakokinētika ar AUC un C_{max} palielinājumu, kas ir lielāks nekā proporcionāli devai, devu diapazonā no 200 mg līdz 800 mg vienreiz dienā.

Kobicistats

Kobicistata kopējā iedarbība ir nelineāra un lielāka nekā proporcionāli devai devu diapazonā no 50 mg līdz 400 mg, kas atbilst uz mehānismu balstītai CYP3A inhibīcijai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Atazanavīrs

Klīniski veseliem brīvprātīgajiem atazanavīra nemainītās formas renālā eliminācija bija apmēram 7 % no lietotās devas. Farmakokinētikas dati par atazanavīra un kobicistata kombinācijas lietošanu pacientiem ar nieru mazspēju nav pieejami. Atazanavīra lietošana pētīta pieaugušiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (n = 20), ieskaitot pacientus, kuriem tiek veikta hemodialīze, vairāku devu pētījumā lietojot atazanavīru 400 mg vienreiz dienā. Lai gan šim pētījumam bija daži ierobežojumi (t.i., nesaistītās zāļu vielas koncentrācija netika pētīta), rezultāti liecināja, ka pacientiem, kuriem tika veikta hemodialīze, atazanavīra farmakokinētiskie raksturlielumi samazinājās par 30-50 %, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Šī samazinājuma mehānisms nav zināms (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kobicistats

Kobicistata farmakokinētikas pētījums tika veikts ar HIV-1 neinficētām pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min). Pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un klīniski veseliem brīvprātīgajiem netika novērotas būtiskas kobicistata farmakokinētikas atšķirības, kas atbilst kobicistata mazajam renālajam klīrensam.

Aknu darbības traucējumi

Atazanavīrs

Atazanavīrs tiek metabolizēts un eliminēts galvenokārt aknās. Aknu darbības traucējumu ietekme uz kopā ar kobicistatu lietota atazanavīra farmakokinētiku nav pētīta. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem sagaidāma kopā ar kobicistatu lietota atazanavīra koncentrācijas palielināšanās (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kobicistats

Kobicistats tiek metabolizēts un eliminēts galvenokārt aknās. Kobicistata farmakokinētikas pētījums tika veikts ar HIV-1 neinficētām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Child-Pugh). Pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un klīniski veseliem brīvprātīgajiem netika novērotas klīniski būtiskas kobicistata farmakokinētikas atšķirības. Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc Child-Pugh) ietekme uz kobicistata farmakokinētiku nav pētīta.

Gados vecāki cilvēki

Atazanavīra un kobicistata farmakokinētika monoterapijā vai kombinācijā gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65 gadiem) nav pētīta.

Pediātriskā populācija

3 mēnešus līdz 12 gadus veci pediātriski pacienti

Dati par atazanavīra un kobicistata farmakokinētiku pēc kombinācijas lietošanas 3 mēnešus līdz 12 gadus veciem pediātriskiem pacientiem nav pieejami.

12 līdz 18 gadus veci pediātriski pacienti ar ķermeņa masu virs 35 kg

12 līdz 18 gadus vecajiem pediātriskajiem pacientiem (n = 14), kuri pētījuma GS-US-216-0128 laikā saņēma ar kobicistatu pastiprinātu atazanavīru, atazanavīra un kobicistata iedarbības intensitāte (AUC_{tau} , C_{max} un C_{min}) bija lielāka (par 24 līdz 180%) nekā pieaugušajiem, tomēr šāda palielināšanās netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu, jo pieaugušajiem un pediātriskajiem pacientiem novērotie drošuma profili bija līdzīgi.

Dzimums

Atazanavīram vai kobicistatam nav atklātas klīniski būtiskas farmakokinētikas atšķirības atkarībā no lietotāja dzimuma.

Rase

Atazanavīram vai kobicistatam nav atklātas klīniski būtiskas farmakokinētikas atšķirības atkarībā no lietotāja etniskās piederības.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atazanavīra un kobicistata 3 mēnešu kombinētās iekšķīgās toksicitātes pētījumā netika novērota toksikoloģiska mijiedarbība, jo nebija aditīvu vai sinerģisku toksisko reakciju. Salīdzinot ar savienojumu individuālās lietošanas profiliem, visas atrades varēja saistīt vai nu ar atazanavīru, vai arī ar kobicistatu.

Ex vivo farmakoloģiskā pētījumā izolētas trušu sirdis tika pakļautas atazanavīra, kobicistata vai atazanavīra un kobicistata kombinācijas ietekmei. Katrs savienojums individuāli ietekmēja kreisā kambara kontraktilitāti un izraisīja PR pagarinājumu koncentrācijā, kas bija vismaz 35 reizes lielāka par brīvā atazanavīra un kobicistata koncentrāciju pie ieteicamās cilvēka devas (RHD) C_{max} . Lietojot kombinācijā, skaidra aditīva vai sinerģiska kardiovaskulāra ietekme netika novērota, ja atazanavīra un kobicistata koncentrācija bija vismaz 2 reizes lielāka nekā brīvā atazanavīra un kobicistata koncentrācija pie RHD C_{max} .

Turpmākie apgalvojumi atspoguļo atsevišķu EVOTAZ aktīvo vielu preklīnisko drošuma pētījumu rezultātus.

Atazanavīrs

Atazanavīra atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem ar atazanavīru saistītā ietekme tika novērota aknās un izpaudās ar minimāla vai mērena bilirubīna un aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos serumā, hepatocelulāru vakuolizāciju un hipertrofiju, un tikai peļu mātītēm tika novērota aknu atsevišķo šūnu nekroze. Atazanavīra sistēmiskā iedarbība pelēm (tēviņiem), žurkām un suņiem devās, kas bija saistītas ar pārmaiņām aknās, bija vismaz ekvivalenta sistēmiskai iedarbībai cilvēkam pēc tā lietošanas pa 400 mg vienreiz dienā. Peļu mātītēm atazanavīra kopējā iedarbība devās, kas izraisīja aknu atsevišķo šūnu nekrozi, 12 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem pēc atazanavīra lietošanas pa 400 mg vienreiz dienā. Holesterīna un glikozes līmenis serumā bija minimāli līdz mēreni paaugstināts žurkām, bet nebija paaugstināts pelēm un suņiem.

In vitro pētījumos atazanavīrs par 15 % inhibēja klonētus cilvēka sirds kālija kanālus (hERG) koncentrācijā (30 μ M), kas 30 reizes pārsniedza zāļu brīvās frakcijas C_{max} cilvēkam. Trušu Purkinjē šķiedru pētījumā līdzīgas atazanavīra koncentrācijas palielināja darbības potenciāla ilgumu (APD₉₀) par 13 %. Elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas (sinusa bradikardija, PR intervāla pagarināšanās, QT intervāla pagarināšanās un QRS kompleksa pagarināšanās) tika novērotas tikai sākotnējā 2 nedēļu perorālās toksicitātes pētījumā ar suņiem. Turpmākie 9 mēnešu perorālās toksicitātes pētījumi ar suņiem neuzrādīja ar zālēm saistītas elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas. Šīs neklīniskās atrades klīniskā nozīme nav zināma. Iespējamo šo zāļu ietekmi uz sirdi cilvēkam nevar izslēgt (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pārdozēšanas gadījumā jāņem vērā PR pagarināšanās iespēja (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības pētījumā ar žurkām atazanavīrs mainīja estrogēno ciklu, neietekmējot dzīvnieku pārošanos un fertilitāti. Žurku un trušu mātītēm toksiskās devās teratogēnu ietekmi nenovēroja. Grūšņiem trušiem makroskopiskus kuņģa un zarnu bojājumus novēroja mirušām vai mirstošām mātītēm pēc devām, kas 2 vai 4 reizes pārsniedza galīgajā embrionālās attīstības pētījumā izmantoto lielāko devu. Pirmsdzemdību un pēcdzemdību attīstības pētījums ar žurkām atklāja, ka mātītēm toksiskās devās atazanavīrs uz laiku aizkavēja masas palielināšanos pēcnācējiem.

Sistēmiskā atazānavīra kopējā iedarbība devā, kas izraisīja toksicitāti mātītēm, bija vismaz vienāda vai nedaudz lielāka par kopējo iedarbību cilvēkam pēc atazānavīra lietošanas pa 400 mg vienreiz dienā.

Atazānavīram bija negatīva atrade Ames reverso mutāciju testā, taču tas ierosināja hromosomu aberāciju veidošanos *in vitro* gan metaboliskas aktivācijas apstākļos, gan bez tās. *In vivo* pētījumos ar žurkām atazānavīrs neierosināja mikrokodolu veidošanos kaulu smadzenēs, DNS bojājumus divpadsmitpirkstu zarnā („komētas” tests) vai neplānotu DNS reparāciju aknās, ja tā koncentrācija plazmā un audos pārsniedza klastogēnu koncentrāciju *in vitro*.

Atazānavīra ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām palielināta labdabīgas aknu adenomas sastopamība tika novērota tikai pelu mātītēm. Palielinātā labdabīgas aknu adenomas sastopamība pelu mātītēm, domājams, radās sekundāri pēc citotoksiskām izmaiņām aknās, kas izpaudās ar atsevišķo šūnu nekrozi, un netiek uzskatīta par nozīmīgu cilvēkiem pēc paredzētās terapeitiskās kopējās iedarbības. Pelu tēviņiem un žurkām nebija tumoroģenēnas atrades.

Atazānavīrs pastiprināja liellopu radzenes apduļķojumu *in vitro* acs kairinājuma pētījumā, kas liecina, ka preparāts var būt kairinošs, tieši saskaroties ar aci.

Kobicistats

Neklīniskos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Attīstības toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem netika novērota teratogēna ietekme. Žurku augļu mugurkaula un krūškaula segmenta pārkaulošanās pārmaiņas tika novērotas devā, kas radīja nozīmīgu toksicitāti mātītei.

Ex vivo pētījumi ar trušiem un *in vivo* pētījumi ar suņiem liecina, ka kobicistatam ir zema spēja izraisīt QT pagarinājumu un ka tas var nedaudz pagarināt PR intervālu un samazināt kreisā kambara funkcijas vidējā koncentrācijā, kas vismaz 10 reizes pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās 150 mg dienas devas lietošanas.

Kobicistata ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika atklāts tumorigenitātes potenciāls, kas specifisks šai dzīvnieku sugai un tiek uzskatīts par nebūtisku cilvēkam. Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījums ar žurkām neliecina par kancerogēnas iedarbības potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

celuloze, mikrokristāliskā (E460(i))
kroskarmelozes nātrijs sāls (E468)
nātrijs cietes glikolāts
krospovidons (E1202)
stearīnskābe (E570)
magnija stearāts (E470b)
hidrokipropilceluloze (E463)
silīcija dioksīds (E551)

Apvalks

hipromeloze (hidroksipropilmetilceluloze, E464)
titāna dioksīds (E171)
talks (E553b)
triacetīns (E1518)

sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem drošu polipropilēna vāciņu. Katrā pudelē ir 30 apvalkotās tabletes un silikagela desikants.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi: kastītes, kurās ir 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm, un kastītes ar 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1025/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 13. jūlijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 27. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukumi un adreses

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

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

Drukātajā zāļu lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**TEKSTS UZ KASTĪTES UN PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

EVOTAZ 300 mg/150 mg apvalkotās tabletes
atazanavirum/cobicistatum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā) un 150 mg kobicistata.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes
90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1025/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/15/1025/002 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

evotaz

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

EVOTAZ 300 mg/150 mg apvalkotās tabletes *atazanavīrums/cobicistats*

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir EVOTAZ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EVOTAZ lietošanas
3. Kā lietot EVOTAZ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EVOTAZ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir EVOTAZ un kādam nolūkam to lieto

EVOTAZ satur divas aktīvās vielas:

- **atazanavīru, kas ir pretvīrusu (vai pretretrovīrusu) zāles.** Tas ir viens no *proteāzes* inhibitoriem. Šīs zāles kontrolē cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, apstādinot proteīna ražošanu, kas nepieciešams, lai HIV varētu vairoties. Tas darbojas, samazinot HIV daudzumu ķermenī un tā stiprinot Jūsu imūnsistēmu. Tādējādi atazanavīrs mazina ar HIV saistīto slimību rašanās risku.
- **kobicistatu, kas ir pastiprinātājs (farmakokinētisks pastiprinātājs), kurš palīdz uzlabot atazanavīra iedarbību.** Kobicistats tieši neietekmē HIV, bet paaugstina atazanavīra līmeni asinīs. Tas aizkavē atazanavīra noārdīšanos, tādēļ atazanavīrs var darboties ilgāk.

EVOTAZ var lietot pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg), kuri ir inficēti ar HIV vīrusu, kas izraisa iegūto imūndeficīta sindromu (AIDS). To lieto kombinācijā ar citām zālēm pret HIV, kas palīdz kontrolēt HIV infekciju. Ārsts pārrunās ar Jums, kura šo zāļu kombinācija ar EVOTAZ ir Jums piemērotākā.

2. Kas Jums jāzina pirms EVOTAZ lietošanas

Nelietojiet EVOTAZ šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret atazanavīru, kobicistatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi;**
- **ja lietojat kādas no turpmāk norādītajām zālēm:** skatīt arī *Citas zāles un EVOTAZ*
rifampicīnu (antibiotisku līdzekli, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai),
 - karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu (krampju novēršanai);
 - apalutamīdu, enkorafenību, ivosidenību (lieto vēža ārstēšanai);
 - astemizolu vai terfenadīnu (bieži lieto alerģijas simptomu ārstēšanai, šīs zāles var būt pieejamas bez receptes); cisaprīdu (zāles kuņģa sulas atvīlņa ārstēšanai); pimoīdu (šizofrēnijas ārstēšanai); amiodaronu, dronedaronu, hinidīnu, lidokaīnu (injekcijās) vai bepridīlu (lieto sirdsdarbības ritma koriģēšanai); ergotamīnu, dihidroergotamīnu,

- ergonovīnu, ergometrīnu un metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai) un alfuosīnu (lieto palielināta priekšdziedzera ārstēšanai);
- kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un depresijas ārstēšanai); lurasidonu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošas zāles (augu valsts līdzeklis);
- triazolāmu un iekšķīgi lietotu midazolāmu (lieto, lai atvieglotu iemigšanu un/vai mazinātu trauksmi);
- simvastatīnu, lovastatīnu un lomitapīdu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- avanafilu (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- kolhicīnu (lieto podagras ārstēšanai), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi;
- dabigatrānu un tikagreloru (lieto trombu profilaksei un mazināšanai asinīs).
- grazoprevīru saturošas zāles, tostarp elbasvīra/grazoprevīra fiksētas devas kombināciju un glekaprevīra/pibrentasvīra fiksētas devas kombināciju (lieto, lai ārstētu hronisku C hepatīta infekciju).

Nelietojiet sildenafilu kopā ar EVOTAZ, ja sildenafilis tiek lietots pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai. Sildenafilu lieto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Pastāstiet ārstam, ja lietojat sildenafilu erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja kāds no iepriekš norādītajiem nosacījumiem attiecas uz Jums.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem jābūt īpaši piesardzīgiem EVOTAZ lietošanas laikā. Pirms EVOTAZ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

EVOTAZ neizārstē HIV infekciju. Jums arī turpmāk var rasties infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV infekciju.

Pārliecinieties, ka Jūsu ārsts zina:

- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums rodas žultsakmeņu pazīmes vai simptomi (sāpes labajā pusē). Žultsakmeņi ziņoti pacientiem, kas lietoja atazanavīru, EVOTAZ aktīvo vielu;
- ja Jums ir A vai B tipa hemofilija; Jūs varat pamanīt pastiprinātu asiņošanu.
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi vai nepieciešama hemodialīze. Ir ziņots, ka vienu no EVOTAZ aktīvajām vielām – atazanavīru – lietojušiem pacientiem radušies nierakmeņi. Ja Jums rodas nierakmeņu izpausmes vai simptomi (sāpes sānos, asinis urīnā, sāpes urinēšanas laikā), nekavējoties par to informējiet ārstu;
- ja Jūs lietojat perorālos kontraceptīvos līdzekļus, lai novērstu grūtniecību. Ja grūtniecības novēršanai Jūs pašlaik lietojat pretapaugļošanās līdzekļus iekšķīgi vai plāksteru formā, Jums ir jālieto arī papildu vai atšķirīga veida pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs).

Dažiem pacientiem ar ļoti progresējušu HIV infekciju (AIDS) un iepriekšēju oportūnisku infekciju, drīz pēc pretvīrusu zāļu lietošanas sākšanas var rasties iepriekšējo oportūnisko infekciju izraisīta iekaisuma pazīmes un simptomi. Uzska, ka šos simptomus izraisa ķermeņa imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas tā ļauj ķermenim cīnīties pret infekcijām, kas iepriekš nebija pamanāmas. Ja ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu. Pēc HIV infekcijas ārstēšanai paredzēto zāļu lietošanas sākšanas bez oportūnistiskām infekcijām var rasties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūnie traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc terapijas sākšanas. Ja ievērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājumu, vājumu, kas sākas plaukstās un pēdās, bet izplatās rumpja virzienā, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu nekavējoties informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu.

Dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var rasties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, jo kaulaudi vairs netiek apasiņoti). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola patēriņš, smags imūnsistēmas

nomākums, lielāks ķermeņa masas indekss var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžā, ceļgalos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Pacientiem, kas lieto EVOTAZ, ir radusies hiperbilirubinēmija (paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs). Tās pazīmes var būt viegla ādas un acu dzelte. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu informējiet savu ārstu.

Pacientiem, kuri lieto EVOTAZ, var rasties būtiski izsitumi uz ādas, arī Stīvensa-Džonsona sindroms. Ja Jums rodas izsitumi, lūdzu nekavējoties informējiet savu ārstu.

EVOTAZ var ietekmēt nieru darbību.

Ja ievērojat izmaiņas sirdsdarbībā (sirds ritma izmaiņas), lūdzu informējiet savu ārstu.

Bērni

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 12 gadu vecumam vai kuri sver mazāk par 35 kg, jo EVOTAZ lietošana šajā populācijā nav pētīta.

Citas zāles un EVOTAZ

Jūs nedrīkstat lietot EVOTAZ kopā ar noteiktām zālēm. Tās ir norādītas punktā Nelietojiet EVOTAZ šādos gadījumos 2. punkta sākumā.

Ir vēl dažas citas zāles, kuras nedrīkst lietot kopā ar EVOTAZ vai kurām var būt nepieciešamas lietošanas veida izmaiņas. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Sevišķi svarīgi ir pieminēt šādas zāles:

- ritonavīru vai kobicistatu (pastiprinošos līdzekļus) saturošas zāles;
- citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, indinavīru, didanozīnu, tenofovīra dizoproksilu, tenofovīra alafenamīdu, efavirenzu, etravirīnu, nevirapīnu un maraviroku);
- sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru (lieto, lai ārstētu C hepatītu);
- sildenafilu, vardenafilu un tadalafilu (vīrieši lieto impotences [erektilās disfunkcijas] ārstēšanai);
- ja Jūs lietojat perorālos kontraceptīvos līdzekļus (pretapaugļošanās tabletes). Jums vajadzētu lietot arī papildu vai cita veida kontracepcijas līdzekļus (piemēram, prezervatīvu);
- jebkādas zāles kuņģa skābes izdalīšanās traucējumu (grēmu) ārstēšanai (piemēram, antacīdus līdzekļus, H₂ blokatorus, piemēram, famotidīnu, un protonu sūkņa inhibitorus, piemēram, omeprazolu);
- dizopiramīdu, flekainīdu, meksiletīnu, propafenonu, digoksīnu, bosentānu, amlodipīnu, felodipīnu, nikardipīnu, nifedipīnu, verapamilu, diltiazēmu, metoprololu un timololu (zāles asinsspiediena pazemināšanai, sirdsdarbības ātruma samazināšanai vai sirds ritma korekcijai);
- atorvastatīnu, pravastatīnu, fluvastatīnu, pitavastatīnu un rosuvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- salmeterolu (lieto bronhiālās astmas ārstēšanai);
- ciklosporīnu, takrolīmu un sirolīmu (zāles ķermeņa imūnsistēmas darbības mazināšanai);
- dažas antibiotikas (rifabutīnu, klaritromicīnu);
- ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu un flukonazolu (pretsēnīšu līdzekļi);
- metformīnu (lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai);
- varfarīnu, apiksabānu, edoksabānu, klopidoģrelu un rivaroksabānu (lieto asins trombu mazināšanai);
- irinotekānu, dasatinību, nilotinību, vinblastīnu un vinkristīnu (lieto vēža ārstēšanai);
- trazodonu (lieto depresijas ārstēšanai);
- perfenazīnu, risperidonu, tioridazīnu, midazolāmu (ievadot ar injekciju), buspironu, klorazepātu, diazepam, estazolāmu, flurazepam un zolpidēmu (lieto nervu sistēmas slimību ārstēšanai);
- buprenorfinu (lieto opioīdu atkarības un sāpju ārstēšanai).
- elagolīksu (lieto endometriozes sāpju ārstēšanai);
- fostamatinību (lieto pieaugušo ar mazu trombocītu skaitu ārstēšanai).

Ir svarīgi pastāstīt savam ārstam, ja Jūs lietojat: kortikosteroīdus, tai skaitā deksametazonu, betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu. Šīs zāles lieto alerģiju, astmas, iekaisīgu zarnu slimību, acu iekaisuma, locītavu un muskuļu un citu iekaisīgu slimību ārstēšanai. Ja nav iespējams lietot alternatīvas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja ir veikts medicīniskais izvērtējums un Jūsu ārsts rūpīgi uzrauga kortikosteroīdu izraisītās blakusparādības.

Grūtniecība un barošana ar krūti

EVOTAZ nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo grūtniecības laikā zāļu līmenis Jūsu asinīs var būt zemāks, un tas var nebūt vairs pietiekami augsts, lai kontrolētu HIV. Ja Jums iestājas grūtniecība EVOTAZ lietošanas laikā, ārsts var parakstīt citas zāles.

Atazanavīrs, EVOTAZ aktīvā sastāvdaļa, izdalās cilvēka pienā. Nav zināms, vai kobicistats, otra EVOTAZ sastāvdaļa, izdalās cilvēka pienā, tomēr pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka tas izdalās pienā. Pacientes nedrīkst barot bērnu ar krūti, ja lieto EVOTAZ.

Sievietēm ar HIV *nav ieteicams* barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija.

Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas *pēc iespējas ātrāk ir jāapspiež* ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažiem pacientiem EVOTAZ aktīvo vielu atazanavīra vai kobicistata lietošanas laikā radies reibonis. Ja Jums ir radies reibonis, nevadiet transportlīdzekli, neizmantojiet instrumentus un neapkalpojiet mehānismus un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

3. Kā lietot EVOTAZ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam. Tā Jūs varat būt pārliecināts, ka zāles būs pilnīgi iedarbīgas un mazināsies risks, ka HIV vīrusam radīsies rezistence pret ārstēšanu.

Ieteicamā EVOTAZ deva pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 35 kg) ir viena tablete dienā iekšķīgi un kopā ar pārtiku kombinācijā ar citām zālēm pret HIV. Tablete negaršo labi, tādēļ norijiet tableti veselu; to nedrīkst sasmalcināt vai sakošļāt. Tas palīdzēs nodrošināt pilnu devu.

Ja esat lietojis EVOTAZ vairāk, nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis vairāk EVOTAZ, nekā to noteicis ārsts, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvāko ārstniecības iestādi.

Ja esat aizmirsis lietot EVOTAZ

Ja par aizmirstu EVOTAZ devu atceraties ne vēlāk par 12 stundām pēc paredzētā lietošanas laika, nekavējoties lietojiet to kopā ar pārtiku un tad lietojiet nākamo ieplānoto devu parastā laikā. Ja par aizmirstu EVOTAZ devu atceraties vēlāk nekā 12 stundas pēc ieplānotā lietošanas laika, nelietojiet aizmirsto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nedubultojiet nākamo devu. Ir svarīgi neizlaist nevienu EVOTAZ un pārējo zāļu pret HIV devas.

Ja pārtraucat lietot EVOTAZ

Nepārtrauciet EVOTAZ lietošanu, pirms tam to nepārrunājot ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tāpēc ir svarīgi informēt ārstu par jebkurām neparastām veselības pārmaiņām.

EVOTAZ lietošanas laikā var rasties šādas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- slikta dūša;

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs;
- vemšana, caureja, vēdersāpes vai diskomforts vēderā, gremošanas traucējumi, uzpūties vai palielināts vēders (vēdera dobums), gāzes (meteorisms);
- galvassāpes, reibonis;
- ārkārtējs nogurums;
- pastiprināta ēstgriba, garšas sajūtas traucējumi, sausa mute;
- grūtības iemigt, patoloģiski sapņi, miegainība;
- izsitumi;

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- dzīvībai bīstama, neregulāra sirdsdarbība (*torsade de pointes*);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- aknu iekaisums;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kuņģa iekaisums;
- alerģiskas reakcijas, tostarp izsitumi, paaugstināta temperatūra, paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs, ko atklāj asins izmeklējumos, palielināts noteiktu balto asins šūnu skaits [eozinofīlija] un/vai palielināti limfmezgli (skatīt 2. punktu);
- smags ādas un citu audu pietūkums, visbiežāk lūpas vai acis;
- ģībonis, paaugstināts asinsspiediens;
- sāpes krūškurvī, vispārēja slikta sajūta, drudzis;
- elpas trūkums;
- nierakmeņu veidošanās, nieru iekaisums, asinis urīnā, pārāk daudz proteīnu urīnā, biežāka urinēšana, hroniska nieru slimība (cik labi Jūsu nieru strādā);
- žultsakmeņi;
- muskuļu saraušanās, locītavu sāpes, sāpes muskuļos;
- krūts dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- depresija, trauksme, miega traucējumi;
- neparasts nogurums vai vājums;
- ēstgribas zudums, ķermeņa masas zudums, ķermeņa masas palielināšanās;
- dezorientācija, atmiņas zudums;
- roku un kāju nejutība, vājums, tirpšana vai sāpes;
- čūlas mutes dobumā un aukstuma pumpas;
- niezoši izsitumi, neparasta matu izkrišana vai tie kļūst plānāki, nieze;

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- alerģiska reakcija, kas izpaužas ar smagi izteiktiem izsitumiem uz ādas, augstu temperatūru un palielinātiem limfmezgļiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, skatīt 2. punktu);
- ātra vai neregulāra sirdsdarbība (QTc intervāla pagarinājums);
- palielinātas aknas un liesa;
- žultspūšļa iekaisums;
- nieru sāpes;
- tūska;
- redzama šķidruma uzkrāšanās zem ādas, izsitumi uz ādas, asinsvadu paplašināšanās;
- patoloģisks staigāšanas veids;
- muskuļu sāpes, muskuļu jutīgums vai vājums, kas nav saistīts ar fizisku slodzi;

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt EVOTAZ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko EVOTAZ satur

- Aktīvās vielas ir atazanavīrs un kobicistats. Katra apvalkotā tablete satur 300 mg atazanavīra (sulfāta veidā) un 150 mg kobicistata.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols - celuloze, mikrokristāliskā (E460(i)), kroskarmelozes nātrija sāls (E468), nātrija cietes glikolāts, kros повідons (E1202), stearīnskābe (E570), magnija stearāts (E470b), hidroksipropilceluloze (E463), silīcija dioksīds (E551).
Apvalks - hipromeloze (hidroksipropilmetilceluloze, E464), titāna dioksīds (E171), talka (E553b), triacetīns (E1518), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

EVOTAZ ārējais izskats un iepakojums

EVOTAZ apvalkotās tabletes ir sārtas, ovālas, abpusēji izliektas tabletes, kuru aptuvenie izmēri ir 19 mm x 10,4 mm un kurām vienā pusē iegravēts uzraksts "3641", bet otra puse ir gluda.

EVOTAZ apvalkotās tabletes ir pieejamas pudelēs pa 30 tabletēm. Pieejami šādi iepakojuma lielumi: kastītes, kurās ir 1 pudele ar 30 apvalkotajām tabletēm, un kastītes ar 90 (3 pudeles pa 30) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.