

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje atazanavir-sulfát zodpovedajúci 300 mg atazanaviru a 150 mg kobicistatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Ružová, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s rozmermi približne 19 mm x 10,4 mm, s vyrazeným "3641" na jednej strane a na druhej strane hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

EVOTAZ je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu HIV-1 infikovaných dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 35 kg) bez známych mutácií spojených s rezistenciou na atazanavir (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou HIV infekcie.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka EVOTAZU pre dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 35 kg) je jedna tableta jedenkrát denne užívaná perorálne s jedlom (pozri časť 5.2).

Rada pri vynechaní dávok

Ak sa EVOTAZ vynechá do 12 hodín od zvyčajného času užívania, pacient má byť poučený, aby užil predpísanú dávku EVOTAZU s jedlom čo najskôr ako je to možné. Ak sa to zistí neskôr ako 12 hodín od zvyčajného času užívania, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať v obvyklej dávkovacej schéme.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Na základe veľmi obmedzenej eliminácie kobicistatu a atazanaviru obličkami sa nevyžadujú žiadne osobitné upozornenia alebo úpravy dávky EVOTAZU u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

EVOTAZ sa neodporúča pre pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Preukázalo sa, že kobicistat znižuje odhadovaný klírens kreatinínu v dôsledku inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu bez ovplyvnenia skutočnej renálnej glomerulárnej funkcie. EVOTAZ sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak sa pri ktoromkoľvek súbežne

podávanom lieku (napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir) požaduje úprava dávky na základe klirensu kreatinínu (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii farmakokinetické údaje týkajúce sa používania EVOTAZU.

Atazanavir a kobicistat sa metabolizujú pečeňovým systémom. Atazanavir sa má používať s opatnosťou u pacientov s miernou (Child-Pugh triedy A) poruchou funkcie pečene. Atazanavir sa však nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou (Child-Pugh triedy B) až ťažkou (Child-Pugh triedy C) poruchou funkcie pečene. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa pri kobicistate nevyžaduje žiadna úprava dávky. Kobicistat sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u týchto pacientov sa neodporúča.

EVOTAZ sa má používať s opatnosťou u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene. EVOTAZ sa nesmie používať u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Deti od narodenia do veku 3 mesiacov

EVOTAZ sa nemá používať u detí vo veku do 3 mesiacov vzhľadom na bezpečnostné obavy najmä po zohľadnení možného rizika kernikteru súvisiaceho so zložkou atazanavir.

Deti vo veku od 3 mesiacov do < 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou < 35 kg

Bezpečnosť a účinnosť EVOTAZU u detí vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, no nemožno vykonať žiadne odporúčenie na dávkovanie.

Gravidita a po pôrode

Liečba EVOTAZOM počas gravidity viedla k nízkej expozícii atazanaviru. Preto sa počas gravidity nemá začať liečba EVOTAZOM a ženy, ktoré počas liečby EVOTAZOM otehotnejú majú byť prestavené na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6).

Spôsob podávania

EVOTAZ sa musí užívať perorálne s jedlom (pozri časť 5.2). Filmom obalená tableta sa má užiť celá a nesmie sa žuvať, lámať, rezať ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi, ktoré sú silné induktory izoformy CYP3A4 cytochrómu P450 z dôvodu možnej straty terapeutického účinku a vzniku možnej rezistencie (pozri časť 4.5); súbežné podávanie je kontraindikované s nasledovnými liekmi, ale nielen s nimi:

- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín (antiepileptiká)
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (rastlinný liek)
- rifampicín (antimykotikum)
- apalutamid, enkorafenib, ivosidenib (antineoplastiká)

Súbežné podávanie s nasledovnými liekmi z dôvodu možnosti vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5); súbežné podávanie je kontraindikované s nasledovnými liekmi, ale nielen s nimi:

- kolchicín, ak sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (antiurátikum) (pozri časť 4.5)
- sildenafil - ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (pozri časti 4.5 a 4.4 o súbežnom podávaní pri liečbe erektilnej dysfunkcie), avanafil (inhibitory PDE5)

- dabigatran (antikoagulancium)
- simvastatín a lovastatín (inhibítory HMG-CoA reduktázy) (pozri časť 4.5)
- lomitapid (liečivo modifikujúce lipidy)
- lieky obsahujúce grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru (používa sa na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C) (pozri časť 4.5)
- kombinácia fixnej dávky glekaprevir/pibrentasvir (pozri časť 4.5)
- substráty CYP3A4 alebo izoforma UGT1A1 UDP-glukuronyltransferázy a majú úzke terapeutické okná; súbežné podávanie je kontraindikované s nasledovnými liekmi, ale nielen s nimi:
 - alfuzosín (antagonista alfa-1 adrenoreceptora)
 - amiodarón, bepridil, dronedarón, chinidín, systémový lidokaín (antiarytmiká/antianginózne látky)
 - astemizol, terfenadín (antihistaminiká)
 - cisaprid (látka na gastrointestinálnu motilitu)
 - deriváty ergotu (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
 - pimozid, kvetiapín, lurazidón (antipsychotiká/neuroleptiká) (pozri časť 4.5)
 - tikagrelor (inhibitor agregácie trombocytov)
 - triazolam, midazolam podávané perorálne (sedatíva/hypnotiká) (upozornenie o parenterálne podávanom midazolame, pozri časť 4.5).

Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Výber EVOTAZU pre pacientov sa má zakladať na individuálnych testoch rezistencie vírusu a pacientovej liečbe v anamnéze (pozri časť 5.1).

Gravidita

Preukázalo sa, že liečba atazanavirom/kobicistátom v dávke 300/150 mg počas druhého a tretieho trimestra viedla k nízkej expozícii atazanaviru. Hladiny kobicistátu sa znižujú a nemusia poskytovať dostatočné zosilnenie. Značné zníženie expozície atazanaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu infekcie HIV z matky na dieťa. Preto sa počas gravidity nemá začať liečba EVOTAZOM a ženy, ktoré počas liečby EVOTAZOM otehotnejú majú byť prestavené na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6).

Pacienti so súbežnými ochoreniami

Porucha funkcie pečene

Použitie EVOTAZU je kontraindikované u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. EVOTAZ sa má používať s opatnosťou u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Atazanavir

Atazanavir sa primárne metabolizuje pečeňou a u pacientov s poruchou funkcie pečene sa pozorovali jeho zvýšené plazmatické koncentrácie (pozri časti 4.2 a 5.2). Bezpečnosť a účinnosť atazanaviru neboli u pacientov s významnými existujúcimi ochoreniami pečene stanovené. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných pečenevých nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C tiež zohľadnite príslušné súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Pacienti s predchádzajúcou dysfunkciou pečene alebo pacienti s chronickou aktívnou hepatitídou majú počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby zvýšenú frekvenciu abnormalít funkcie pečene a majú byť sledovaní v súlade so štandardnými postupmi. Ak sa u týchto pacientov dokáže zhoršenie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Kobicistat

Kobicistat sa neskúmal u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy C).

Porucha funkcie obličiek

EVOTAZ sa neodporúča pre pacientov podstupujúcich hemodialýzu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Účinky na odhadovaný klírens kreatinínu

Preukázalo sa, že kobicistat znižuje odhadovaný klírens kreatinínu v dôsledku inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Tento účinok na kreatinín v sére, majúci za následok zníženie odhadovaného klírensu kreatinínu, sa má zohľadniť, ak sa EVOTAZ podáva pacientom, u ktorých sa odhadovaný klírens kreatinínu používa ako základný aspekt ich klinického manažovania vrátane úpravy dávok súbežne podávaných liekov. Viac informácií si pozrite v súhrne charakteristických vlastností kobicistatu.

EVOTAZ sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak sa pri jednom alebo viacerých súbežne podávaných liekoch požaduje úprava dávky na základe klírensu kreatinínu (napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir-dizoproxil alebo adefovir; pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Keďže sa atazanavir a kobicistat silno viažu na bielkoviny plazmy, nie je pravdepodobné, že sa budú významne odstraňovať hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou (pozri časti 4.2 a 5.2).

V súčasnosti nie sú adekvátne údaje na stanovenie toho, či sa súbežné podávanie tenofovir-dizoproxilu a kobicistátu spája so zvýšeným rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré zahŕňajú tenofovir-dizoproxil bez kobicistátu.

Predĺženie QT intervalu

V klinických štúdiách sa pozorovalo asymptomatické od dávky závislé predĺženie PR intervalu s atazanavirom, zložkou EVOTAZU. Pri liekoch, o ktorých je známe, že indukujú predĺženia PR, sa má postupovať opozorne. U pacientov s už existujúcimi poruchami konduktivity (atrioventrikulárna blokáda druhého alebo vyššieho stupňa alebo komplexná ramienková blokáda) sa má EVOTAZ používať opatrne a len vtedy, ak prínosy prevyšujú riziko (pozri časť 5.1). Mimoriadna opatrnosť je potrebná pri predpisovaní EVOTAZU spolu s liekmi, ktoré majú potenciál predlžovať QT interval a/alebo u pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi (bradykardia, kongenitálny predĺžený QT interval, elektrolytová nerovnováha (pozri časti 4.8 a 5.3).

Pacienti s hemofiiliou

U pacientov s hemofiiliou typu A a B liečených inhibítormi proteáz sa vyskytli hlásenia zvýšeného krvácania vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartróz. Niektorým pacientom sa dodatočne podával faktor VIII. U viac ako polovice hlásených prípadov, liečba inhibítormi proteáz naďalej pokračovala alebo sa znovu obnovila, ak bola liečba prerušená. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď mechanizmus účinku nie je objasnený. Pacienti s hemofiiliou majú byť preto upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

V klinických štúdiách, atazanavir preukázal indukciu dyslipidémie nižšieho rozsahu než komparátory.

Hyperbilirubinémia

U pacientov užívajúcich atazanavir sa vyskytli reverzibilné zvýšenia nepriameho (nekonjugovaného) bilirubínu súvisiaceho s inhibíciou UDP-glukuronyltransferázy (UGT) (pozri časť 4.8). U pacientov užívajúcich EVOTAZ sa majú zvýšenia hepatálnej transaminázy, ktorá sa vyskytne spolu so zvýšením bilirubínu posúdiť alternatívne etiológie. Ak sú žltáčka alebo sklérový ikterus neakceptovateľné pacientom, možno zvážiť alternatívnu antiretrovírusovú liečbu namiesto EVOTAZU.

Indinavir sa tiež spája s nepriamou (nekonjugovanou) hyperbilirubinémiou z dôvodu inhibície UGT. Kombinácia EVOTAZU s indinavirom sa neskúmala a súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Cholelitiáza

U pacientov, ktorí dostávali atazanavir sa hlásila cholelitiáza (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia z dôvodu ďalšej liečby a niektorí mali komplikácie. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky cholelitiázy, možno zvážiť dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby.

Chronické ochorenie obličiek

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa u pacientov infikovaných HIV liečených atazanavirom s ritonavírom alebo bez neho hlásilo chronické ochorenie obličiek. Veľká prospektívna observačná štúdia preukázala súvislosť medzi zvýšeným výskytom chronického ochorenia obličiek a kumulatívnou expozíciou režimu s obsahom atazanaviru/ritonaviru u pacientov infikovaných HIV s normálnou eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) na začiatku liečby. Táto súvislosť sa pozorovala nezávisle od expozície tenofovir-dizoproxil. V priebehu trvania liečby má pokračovať pravidelné sledovanie funkcie obličiek pacientov (pozri časť 4.8).

Nefrolitiáza

U pacientov, ktorí dostávali atazanavir sa hlásila nefrolitiáza (pozri časť 4.8). U niektorých pacientov bola potrebná hospitalizácia z dôvodu ďalšej liečby a niektorí mali komplikácie. V niektorých prípadoch sa nefrolitiáza spájala s akútnym zlyhaním obličiek alebo nedostatočnosťou obličiek. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky nefrolitiázy, možno zvážiť dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby.

Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (*combination antiretroviral therapy*, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa, spravidla, pozorovali počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii*. Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a ak je to potrebné má sa začať liečba. Hlásili sa aj autoimunitné poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; hlásený čas do ich nástupu je však rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Osteonekróza

Hoci sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), hlásili sa prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať pocit bolesti a bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybovom.

Vyrážka a súvisiace syndrómy

Vyrážky sú zvyčajne mierne až stredne závažné makulopapulárne kožné výsevy, ktoré sa objavajú počas prvých 3 týždňov od začiatku liečby atazanavirom, zložkou EVOTAZU.

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém, toxické kožné výsevy a syndróm liekom vyvolaných vyrážok s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) sa hlásili u pacientov, ktorí dostávali atazanavir. Pacienti majú byť upozornení na prejavy a príznaky a starostlivo sledovaní z dôvodu kožných reakcií. Liečba EVOTAZOM alebo akýmkoľvek iným liekom obsahujúcim atazanavir sa má ukončiť, ak sa vyvinie závažná vyrážka.

Najlepšie výsledky pri liečbe týchto udalostí vychádzajú z včasnej diagnostiky a okamžitého prerušenia podávania akýkoľvek podozrivých liekov. Ak sa u pacienta v súvislosti s užívaním EVOTAZU vyvinie SJS alebo DRESS, liečba EVOTAZOM sa nesmie obnoviť.

Súbežné podávanie s antiretrovírusovými liekmi

EVOTAZ je indikovaný na používanie s inými antiretrovirotikami na liečbu infekcie HIV-1. EVOTAZ sa nemá používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi rovnaké liečivá vrátane atazanaviru, kobicistatu alebo s liekmi s fixnou dávkou, ktoré obsahujú kobicistat. EVOTAZ sa nemá používať v kombinácii s inými antiretrovirotikami, pri ktorých sa vyžadujú lieky na zlepšenie farmakokinetiky (t.j. iný inhibitor proteázy alebo elvitegravir), pretože odporúčania dávkovania pre takéto kombinácie nie sú stanovené a môžu viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám atazanaviru a/alebo iného antiretrovirotika vedúc k strate terapeutického účinku a vývoju rezistencie. Súbežné podávanie EVOTAZU s inými inhibítormi proteáz sa neodporúča. Keďže atazanavir je zložka EVOTAZU, súbežné podávanie EVOTAZU s nevirapínom alebo efavirenzom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

EVOTAZ sa nemá používať v kombinácii s ritonavírom alebo liekmi obsahujúcimi ritonavir v dôsledku podobných farmakologických účinkov kobicistatu a ritonaviru na CYP3A (pozri časť 4.5).

Interakcie s inými liekmi

Atazanavir sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Kobicistat je silný inhibitor CYP3A na základe mechanizmu a je substrátom CYP3A. Súbežné podávanie EVOTAZU a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 je kontraindikované alebo sa neodporúča (pozri časti 4.3 a 4.5), pretože okrem znížených plazmatických koncentrácií atazanaviru z dôvodu indukcie CYP3A4, môžu mať znížené plazmatické koncentrácie kobicistatu za následok plazmatické hladiny kobicistatu, ktoré nie sú dostatočné na dosiahnutie adekvátneho zlepšenia farmakokinetiky atazanaviru.

Zvýšené plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (vrátane atazanaviru), sa pozorovali pri súbežnom podávaní s kobicistatom. Vyššie plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov môžu mať za následok zvýšené alebo predĺžené terapeutické účinky alebo nežiaduce reakcie. Pre lieky, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, môžu tieto vyššie plazmatické koncentrácie potenciálne viesť k závažným, život ohrozujúcim alebo smrteľným udalostiam (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A môže znížiť klírens atazanaviru a kobicistatu, čo môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atazanaviru a kobicistatu (pozri časť 4.5).

Na rozdiel od ritonaviru, kobicistat nie je induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1. Pri predstavovaní liečby z atazanaviru zosilneného ritonavírom na EVOTAZ, sa počas prvých dvoch týždňov liečby EVOTAZOM vyžaduje opatrnosť, predovšetkým, ak dávky ktoréhokoľvek súbežne podávaného lieku boli titrované alebo upravované počas používania ritonaviru ako lieku na zlepšenie farmakokinetiky (pozri časť 4.5).

Kobicistat je slabý inhibítor CYP2D6 a metabolizuje sa v menšom rozsahu prostredníctvom CYP2D6. Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP2D6 (pozri časti 4.3 a 4.5).

Keďže atazanavir je zložka EVOTAZU, kombinácia EVOTAZU s atorvastatínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Inhibítory PDE5 používané na liečbu erektilnej dysfunkcie

Mimoriadna opatrnosť je potrebná pri predpisovaní inhibítorov PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil alebo avanafil) na liečbu erektilnej dysfunkcie u pacientov užívajúcich EVOTAZ. Predpokladá sa, že súbežné podávanie EVOTAZU s týmito liekmi významne zvýši ich koncentrácie a môže viesť k nežiaducim reakciám spojeným s inhibítormi PDE5, ako je hypotenzia, zmeny zraku a priapizmus (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie vorikonazolu a EVOTAZU sa neodporúča, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika nezdôvodňuje použitie vorikonazolu (pozri časť 4.5).

Súbežné používanie EVOTAZU a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie EVOTAZU s warfarínom má potenciál spôsobiť závažné a/alebo život ohrozujúce krvácanie z dôvodu zvýšených plazmatických koncentrácií warfarínu a odporúča sa sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalised Ratio*, INR) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie EVOTAZU s inhibítormi protónovej pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI) sa neodporúča z dôvodu zníženej rozpustnosti atazanaviru, pretože PPI zvyšujú vnútorné pH žalúdka (pozri časť 4.5).

Požiadavky na antikoncepciu

Po podaní drospirenónu/etinylestradiolu s atazanavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie drospirenónu. Ak sa drospirenón/etinylestradiol súbežne podáva s atazanavirom/kobicistátom, z dôvodu možnej hyperkaliémie sa odporúča klinické sledovanie.

K dispozícii nie sú údaje na odporúčania používania EVOTAZU s inými perorálnymi kontraceptívami. Majú sa zvážiť alternatívne formy antikoncepcie (nehormonálne) (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Pre EVOTAZ sa neuskutočnili žiadne interakčné klinické skúšania. Keďže EVOTAZ obsahuje atazanavir a kobicistat, ktorékoľvek interakcie, ktoré boli identifikované s týmito liečivami individuálne, sa môžu vyskytnúť pri EVOTAZE.

Komplexné alebo neznáme mechanizmy liekových interakcií znemožňuje extrapoláciu liekových interakcií ritonaviru pre určité liekové interakcie kobicistatu. Odporúčania dané pre súbežné používanie atazanaviru s inými liekmi môžu byť preto rozdielne v závislosti od toho či je atazanavir zosilnený ritonavrirom alebo kobicistatom. Konkrétne, atazanavir zosilnený kobicistatom je citlivejší na indukciu CYP3A (pozri časť 4.3 a tabuľku s interakciami). Opatrnosť je potrebná aj počas prvého obdobia liečby, ak sa liečba prestavuje z lieku na zlepšenie farmakokinetiky z ritonaviru na kobicistat (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu atazanaviru/kobicistatu

Atazanavir sa metabolizuje v pečeni prostredníctvom CYP3A4.

Kobicistat je substrátom CYP3A a metabolizuje sa v menšom rozsahu prostredníctvom CYP2D6.

Súbežné použitie je kontraindikované

Súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi, ktoré sú silné induktory CYP3A (ako je karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib a ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) môže viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám atazanaviru a/alebo kobicistatu, čo má za následok stratu terapeutického účinku a možný vývoj rezistencie na atazanavir (pozri časť 4.3 a tabuľku 1).

Súbežné použitie sa neodporúča

Súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi obsahujúcimi ritonavir alebo kobicistat, ktoré sú silné inhibítory CYP3A, môže viesť k ďalšiemu zosilneniu a zvýšeniu plazmatickej koncentrácie atazanaviru.

Súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi, ktoré inhibujú CYP3A môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie atazanaviru a/alebo kobicistatu. Niektoré príklady zahŕňajú, no nie sú obmedzené na itraconazol, ketokonazol a vorikonazol (pozri tabuľku 1).

Súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi, ktoré sú stredne silné až slabé induktory CYP3A môže viesť k zníženiu plazmatickej koncentrácie atazanaviru a/alebo kobicistatu, čo má za následok stratu terapeutického účinku a možný vývoj rezistencie na atazanavir. Niektoré príklady zahŕňajú, no nie sú obmedzené na etravirín, nevirapín, efavirenz, flutikazón a bosentan (pozri tabuľku 1).

Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené atazanavirom/kobicistatom

Atazanavir je inhibítor CYP3A4 a UGT1A1. Atazanavir je slabý až stredne silný inhibítor CYP2C8. *In vivo* sa preukázalo, že atazanavir neindukuje jeho vlastný metabolizmus ani nezvyšuje biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4.

Kobicistat je silný inhibítor CYP3A na základe mechanizmu a slabý inhibítor CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportéry p-glykoproteínu (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Nepredpokladá sa, že kobicistat inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19. Nepredpokladá sa, že kobicistat indukuje CYP3A4 alebo P-gp. Na rozdiel od ritonaviru, kobicistat nie je induktorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1.

Súbežné použitie je kontraindikované

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A a majú úzke terapeutické indexy, a pri ktorých zvýšené plazmatické koncentrácie súviseli so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami sú s EVOTAZOM kontraindikované. Medzi tieto lieky patria alfuzosín, amiodarón, astemizol, bepridil, cisaprid, kolchicín, dronedarón, ergotamínové deriváty (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín), lomitapid, lovastatín, perorálne podávaný midazolam, pimozid, kvetiapín, chinidín, lurazidón, simvastatín, sildenafil (ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie), avanafil, systémový lidokaín, tikagrelor, terfenadín a triazolam.

Súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi obsahujúcimi grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru (používa sa na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C) je kontraindikované, pretože sa zvyšujú plazmatické koncentrácie grazopreviru a elbasviru a možnosť zvýšenia rizika vzostupov ALT súvisiacich so zvýšenými koncentraciami grazopreviru (pozri časť 4.3 a tabuľku 1). Súbežné podávanie EVOTAZU s kombináciou fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikované, pretože sa potenciálne zvyšuje riziko vzostupov ALT z dôvodu významného zvýšenia plazmatických koncentrácií glekapreviru a pibrentasviru (pozri časť 4.3).

U liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 a/alebo UGT1A1, sa predpokladá zvýšenie plazmatických koncentrácií, ak sa súbežne podávajú s EVOTAZOM. Súbežné podávanie EVOTAZU u pacientov užívajúcich lieky, ktoré sú substrátmi transportérov P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3 môže mať za následok zvýšené plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov (pozri časť 4.4). Súbežné podávanie s dabigatranom, substrátom P-gp, je kontraindikované. Klinicky významné interakcie medzi EVOTAZOM a substrátmi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 alebo CYP2C19 sa neočakávajú.

Tabuľka s interakciami

Interakcie medzi EVOTAZOM a ďalšími liekmi sú uvedené v tabuľke 1 nižšie (zvýšenie je uvedené ako “↑”, zníženie ako “↓”, bez zmeny ako “↔”). Odporúčania uvedené v tabuľke 1 sa zakladajú buď na interakčných klinických skúšaní liečiva nezosilneného atazanaviru, atazanaviru zosilneného ritonavírom, kobicistatom alebo predpovedaných interakciách z dôvodu očakávaného rozsahu interakcií a možných závažných nežiaducich reakcií alebo straty terapeutického účinku EVOTAZU. V prípade dostupnosti sú v zátvorkách uvedené 90 % intervaly spoľahlivosti (IS). Štúdie uvedené v tabuľke 1 boli vykonané na zdravých jedincoch, pokiaľ nie je uvedené inak.

Tabuľka 1: Interakcie medzi EVOTAZOM a inými liekmi

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIVIROTIKÁ PROTI HCV		
grazoprevir 200 mg raz denne (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne)	AUC atazanaviru ↑43 % (↑30 % ↑57 %) atazanavir C _{max} ↑12 % (↑1 % ↑24 %) atazanavir C _{min} ↑23 % (↑13% ↑134%) AUC grazopreviru: ↑958 % (↑678 % ↑1 339 %) grazoprevir C _{max} : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) grazoprevir C _{min} : ↑1 064 % (↑696 % ↑1 602 %) Koncentrácie grazopreviru boli veľmi zvýšené, ak sa súbežne podával s atazanavirom/ritonavírom.	Súbežné podávanie EVOTAZU a elbasviru/grazopreviru je kontraindikované, pretože sa očakávajú zvýšené plazmatické koncentrácie grazopreviru a súvisiaca možnosť zvýšenia rizika vzostupov ALT (pozri časť 4.3).
elbasvir 50 mg raz denne (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne)	AUC atazanaviru ↑7 % (↓2 % ↑17 %) atazanavir C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) atazanavir C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) AUC elbasviru: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) elbasvir C _{max} : ↑315 % (↑246 % ↑397 %) elbasvir C _{min} : ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Koncentrácie elbasviru boli zvýšené, ak sa súbežne podával s atazanavirom/ritonavírom.	

Lieky podľa terapeutick ^j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg jednorazová dávka* (atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne)	AUC sofosbuviru: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) C_{max} sofosbuviru: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) AUC velpatasviru: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) C_{max} velpatasviru: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) AUC voxilapreviru: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) C_{max} voxilapreviru: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Neprítomnosť farmakokinetických interakcií, hranice 70-143 % Účinok na expozíciu atazanaviru a ritonaviru sa neskúmal. Očakávané: ↔ atazanavir ↔ ritonavir Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom/ritonavírom a sofosbuvírom/velpatasvírom/v oxilaprevírom je inhibícia OATP1B, P-gp a CYP3A.	Očakáva sa, že súbežné podávanie EVOTAZU s liekmi obsahujúcimi voxilaprevir zvýši koncentráciu voxilapreviru. Súbežné podávanie EVOTAZU s režimami s obsahom voxilapreviru sa neodporúča.
glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg jedenkrát denne (atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne*)	AUC glekapreviru: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) C_{max} glekapreviru: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) C_{min} glekapreviru: ↑1 330 % (↑885 % ↑1 970 %) AUC pibrentasviru: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) C_{max} pibrentasviru: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) C_{min} pibrentasviru: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) AUC atazanaviru: ↑11 % (↑3 % ↑19 %) C_{max} atazanaviru: ↔ 0 % (↓10 % ↑10 %) C_{min} atazanaviru: ↑16 % (↑7 % ↑25 %) * Je hlásený účinok atazanaviru a ritonaviru na prvú dávku glekapreviru a pibrentasviru.	Kontraindikované, pretože sa potenciálne zvyšuje riziko vzostupov ALT z dôvodu významného zvýšenia plazmatických koncentrácií glekapreviru a pibrentasviru (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIRETROVÍRUSOVÉ LIEKY		
<i>Inhibítory proteáz:</i> EVOTAZ sa v kombinácii s inými inhibítormi proteáz neodporúča, pretože súbežné podávanie nemusí poskytnúť adekvátnu expozíciu inhibítora proteázy.		
indinavir	Indinavir sa spája s nepriamou nekonjugovanou hyperbilirubinémiou z dôvodu inhibície UGT.	Súbežné podávanie EVOTAZU a indinaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<i>Nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
lamivudín 150 mg dvakrát denne + zidovudín 300 mg dvakrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	Ak sa súbežne podávali s atazanavirom, nepozoroval sa signifikantný účinok na koncentrácie lamivudínu a zidovudínu.	Na základe týchto údajov a z dôvodu, že sa pri kobicistate neočakáva významný vplyv na farmakokinetiku NRTI, sa pri súbežnom podávaní EVOTAZU s týmito liekmi neočakáva signifikantná zmena expozície súbežne podávaných liekov.
didanozín (pufrované tablety) 200 mg/stavudín 40 mg, obidva ako jednorazová dávka (atazanavir 400 mg jednorazová dávka)	atazanavir, súbežne podávaný s ddI+d4T (nalačno) atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %) atazanavir C_{max} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) atazanavir C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %) atazanavir, podávaný 1 hodinu po ddI+d4T (nalačno) atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) atazanavir C_{max} ↑12 % (↓33 % ↑18 %) atazanavir C_{min} ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Ak sa súbežne podával s didanozínom (pufrované tablety) a stavudínom, koncentrácie atazanaviru boli značne znížené. Mechanizmus interakcie je v redukování solubility atazanaviru so zvyšovaním pH v súvislosti s prítomnosťou antacid v pufrovaných tabletách didanozínu. Nepozoroval sa signifikantný účinok na koncentrácie didanozínu a stavudínu.	Didanozín sa má užívať nalačno 2 hodiny po užití EVOTAZU s jedlom. Pri súbežnom podávaní EVOTAZU so stavudínom sa neočakáva signifikantná zmena expozície stavudínu.

Lieky podľa terapeutick ^j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
didanozín (gastrorezistentné kapsuly) 400 mg jednorazová dávka (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	didanozín (s jedlom) didanozín AUC ↓34 % (↓40 % ↓26 %) didanozín C _{max} ↓36 % (↓45 % ↓26 %) didanozín C _{min} ↑13 % (↓9 % ↑41 %) Ak sa podával s didanozínom vo forme gastrorezistentných kapsúl, nepozoroval sa signifikantný účinok na koncentrácie atazanaviru, no podávanie s jedlom znížilo koncentrácie didanozínu.	
tenofovir-dizoproxilfumarát (tenofovir DF) 300 mg jedenkrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne) 300 mg tenofovir-dizoproxilfumarátu zodpovedá 245 mg tenofovir-dizoproxilu.	atazanavir AUC ↓25 % (↓30 % ↓19 %) atazanavir C _{max} ↓21 % (↓27 % ↓14 %) atazanavir C _{min} ↓40 % (↓48 % ↓32 %) tenofovir: AUC: ↑24 % (↑21 % ↑28 %) C _{max} : ↑14% (↑8% ↑20%) C _{min} : ↑22% (↑15% ↑30%) Predpokladá sa, že súbežné podávanie tenofoviru DF s kobicistátom zvýši plazmatické koncentrácie tenofoviru. tenofovir: AUC: ↑23% C _{min} : ↑55 % Mechanizmus interakcie medzi atazanavirom a tenofovirom DF nie je známy.	Tenofovir DF môže znížiť AUC a C _{min} atazanaviru. Ak sa súbežne podáva s tenofovirom DF, odporúča sa, aby sa EVOTAZ a tenofovir DF 300 mg podávali spolu s jedlom. Atazanavir zvyšuje koncentrácie tenofoviru. Vyššie koncentrácie môžu umocniť nežiaduce reakcie súvisiace s tenofovirom vrátane ochorení obličiek. Pacienti užívajúci tenofovir-dizoproxil majú byť sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s tenofovirom.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
tenofovir-alafenamid 10 mg jedenkrát denne/emtricitabín 200 mg jedenkrát denne (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne)	tenofovir-alafenamid AUC ↑75 % (↑55 % ↑98 %) C _{max} ↑80 % (↑48 % ↑118 %)	Pri súbežnom podávaní tenofovir-alafenamidu/emtricitabínu a EVOTAZU je odporúčaná dávka tenofovir-alafenamidu/emtricitabínu 10/200 mg jedenkrát denne.
tenofovir-alafenamid 10 mg jedenkrát denne (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne)	tenofovir: AUC ↑247 % (↑229 % ↑267 %) C _{max} ↑216 % (↑200 % ↑233 %) C _{min} ↑273 % (↑254 % ↑293 %)	Súbežné podávanie EVOTAZU a tenofovir-alafenamidu v dávke 25 mg na liečbu infekcie HBV sa neodporúča.
	kobicistát: AUC ↑5 % (↔0 % ↑9 %) C _{max} ↓4 % (↓8 % ↔0 %) C _{min} ↑35 % (↑21 % ↑51 %)	
	Predpokladá sa, že súbežné podávanie tenofovir-alafenamidu s kobicistátom zvýši plazmatické koncentrácie tenofovir-alafenamidu a tenofoviru.	
	atazanavir: AUC ↑6 % (↑1 % ↑11 %) C _{max} ↓2 % (↓4 % ↑2 %) C _{min} ↑18 % (↑6 % ↑31 %)	
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI)</i>		
efavirenz 600 mg jedenkrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	atazanavir atazanavir AUC ↓74 % (↓78 % ↓68 %) atazanavir C _{max} ↓59 % (↓77 % ↓49 %) atazanavir C _{min} ↓93 % (↓95 % ↓90 %)	EVOTAZ sa neodporúča podávať súbežne s efavirenzom. Efavirenz znižuje koncentrácie atazanaviru a predpokladá sa, že zníži aj plazmatické koncentrácie kobicistátu. To môže mať za následok stratu terapeutického účinku EVOTAZU a vývoj rezistencie na atazanavir (pozri časť 4.4).
efavirenz 600 mg jednorazová dávka (kobicistat 150 mg jedenkrát denne)	efavirenz: AUC: ↔ 7 % (↓11 % ↓3 %) C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓6 %) C _{min} : Nie je stanovená	
	Mechanizmus interakcie medzi efavirenzom a atazanavirom, alebo efavirenzom a kobicistátom je indukcia CYP3A4 efavirenzom.	
etravirín	Predpokladá sa, že súbežné podávanie etravirínu s EVOTAZOM zníži plazmatické koncentrácie atazanaviru a kobicistátu.	EVOTAZ sa neodporúča podávať súbežne s etravirínom, pretože to môže spôsobiť stratu terapeutického účinku a vývoj rezistencie na atazanavir.
	Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 etravirínom.	

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
nevirapín 200 mg dvakrát denne (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne) Štúdiá sa vykonala s pacientmi infikovanými HIV	nevirapín AUC ↑25 % (↑17 % ↑34 %) nevirapín C _{max} ↑17 % (↑9 % ↑25 %) nevirapín C _{min} ↑32 % (↑22 % ↑43 %) atazanavir AUC ↓42 % (↓52 % ↓29 %) atazanavir C _{max} ↓28 % (↓40 % ↓14 %) atazanavir C _{min} ↓72 % (↓80 % ↓60 %) Predpokladá sa, že súbežné podávanie nevirapínu a kobicistatu zníži plazmatické koncentrácie kobicistatu, zatiaľ čo sa plazmatické koncentrácie nevirapínu môžu zvýšiť. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 nevirapínom a inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s nevirapínom sa neodporúča a môže mať za následok stratu terapeutického účinku EVOTAZU a vývoj rezistencie na atazanavir. Predpokladá sa, že súbežné podávanie nevirapínu s EVOTAZOM zvýši plazmatické koncentrácie nevirapínu, čo môže zvýšiť riziko toxicity súvisiacej s nevirapínom (pozri časť 4.4).
rilpivirín	Predpokladá sa, že EVOTAZ zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A.	Súbežné podávanie EVOTAZU s rilpivirínom možno použiť bez úprav dávok, pretože sa očakávané zvýšenie koncentrácií rilpivirínu nepovažuje za klinicky významné.
<i>Inhibítory integrázy</i>		
dolutegravir	Predpokladá sa, že súbežné podávanie s EVOTAZOM zvýši plazmatické koncentrácie dolutegraviru. Nepredpokladá sa, že dolutegravir ovplyvní farmakokinetiku EVOTAZU. Mechanizmus interakcie je inhibícia UGT1A1 atazanavirom.	EVOTAZ a dolutegravir možno použiť bez úprav dávok.
raltegravir 400 mg dvakrát denne (atazanavir 400 mg)	raltegravir AUC ↑72 % raltegravir C _{max} ↑53 % raltegravir C _{12hr} ↑95 % Mechanizmom je inhibícia UGT1A1 atazanavirom.	Ak sa raltegravir podáva súbežne s EVOTAZOM, nevyžaduje sa úprava dávky.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antagonisty receptora CCR5</i>		
maravirok	Maravirok je substrátom CYP3A a jeho plazmatická koncentrácia sa zvyšuje, ak sa súbežne podáva so silnými inhibítormi CYP3A. Nepredpokladá sa, že maravirok ovplyvní koncentrácie atazanaviru a kobicistatu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Ak sa maravirok súbežne podáva s EVOTAZOM, pacienti majú užívať 150 mg maraviroku dvakrát denne. Ďalšie detaily si pozrite v súhrne charakteristických vlastností maraviroku.
ANTIBIOTIKÁ		
klaritromycín 500 mg dvakrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	klaritromycín AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) klaritromycín C_{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %) klaritromycín C_{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromycín 14-OH klaritromycín AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromycín C_{max} ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromycín C_{min} ↓62 % (↓66 % ↓58 %) atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) atazanavir C_{max} ↔6 % (↓7 % ↑20 %) atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Klaritromycín môže zvýšiť koncentrácie atazanaviru a kobicistatu. Ak sa bude súbežne podávať s EVOTAZOM, predpokladá sa zvýšenie expozície klaritromycínu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo kobicistatom a klaritromycínom.	Majú sa zvážiť alternatívne antibiotiká.
ANTIDIABETIKÁ		
metformín	Kobicistat reverzibilne inhibuje MATE1, a ak sa súbežne podáva s EVOTAZOM, koncentrácie metformínu sa môžu zvýšiť.	U pacientov, ktorí užívajú EVOTAZ sa odporúča dôkladné sledovanie pacienta a úprava dávky metformínu.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIMYKOTIKÁ		
ketokonazol 200 mg jedenkrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	Nepozoroval sa žiaden signifikantný účinok na koncentrácie atazanaviru.	Vyžaduje sa opatrnosť. Špeciálne odporúčania dávkovania nie sú dostupné pre súbežné podávanie EVOTAZU buď s ketokonazolom alebo itra ^{konazolom} . Ak sa požaduje súbežné podávanie, denná dávka ketokonazolu alebo itra ^{konazolu} nemá prekročiť 200 mg.
itra^{konazol}	Itra ^{konazol} , je podobne ako ketokonazol, silný inhibítor ako aj substrát CYP3A4. Koncentrácie ketokonazolu, itra ^{konazolu} a/alebo kobicistatu sa môžu zvýšiť pri súbežnom podávaní ketokonazolu alebo itra ^{konazolu} s EVOTAZOM. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom, kobicistatom a ketokonazolom alebo itra ^{konazolom} .	
vorikonazol	Účinky nie sú známe	Vorikonazol sa nemá súbežne podávať s EVOTAZOM, pokiaľ zhodnotenie prínosu/rizika nezdôvodňuje použitie vorikonazolu (pozri časť 4.4). Po súbežnom podaní s EVOTAZOM môže byť potrebné klinické sledovanie.
flukonazol 200 mg jedenkrát denne (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jedenkrát denne)	Koncentrácie atazanaviru a flukonazolu neboli signifikantne zmenené, ak sa atazanavir/ritonavir podával súbežne s flukonazolom. Koncentrácia flukonazolu sa môžu zvýšiť, ak sa súbežne podáva s kobicistatom.	Po súbežnom podaní s EVOTAZOM sa odporúča klinické sledovanie.
ANTIURATIKÁ		
kolchicín	Plazmatické koncentrácie kolchicínu sa môžu zvýšiť, ak sa súbežne podáva s EVOTAZOM. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	EVOTAZ sa nesmie súbežne podávať s kolchicínom u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Odporúčané dávkovanie kolchicínu pri podávaní s EVOTAZOM u pacientov bez poruchy funkcie obličiek alebo pečene: ak je potrebná liečba EVOTAZOM u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, odporúča sa zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIMYKOBAKTERIÁLNE LÁTKY		
rifabutín 150 mg dvakrát týždenne (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne)	rifabutín AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %)* rifabutín C _{max} ↑149 % (↑103 % ↑206 %)* rifabutín C _{min} ↑40 % (↑5 % ↑87 %)* 25-O-desacetyl-rifabutín AUC ↑990 % (↑714 % ↑1 361 %)* 25-O-desacetyl-rifabutín C _{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %)* 25-O-desacetyl-rifabutín C _{min} ↑1 045 % (↑715 % ↑1 510 %)* *Ak sa porovnáva so samotným rifabutínom 150 mg jedenkrát denne. Celková AUC rifabutínu a 25-O-desacetyl-rifabutínu ↑119 % (↑78 % ↑169 %).	Súbežné podávanie EVOTAZU s rifabutínom sa neodporúča. Ak je kombinácia potrebná, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát týždenne v stanovených dňoch (napríklad pondelok-streda-piatok). V dôsledku očakávaného zvýšenia expozície rifabutínu sa vyžaduje zvýšené sledovanie nežiaducich reakcií súvisiacich s rifabutínom vrátane neutropénie a uveitídy. U pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg 3-krát týždenne sa odporúča ďalšie zníženie dávkovania rifabutínu na 150 mg dvakrát týždenne v stanovených dňoch. Má sa myslieť na to, že dávkovanie 150 mg dvakrát týždenne nemusí poskytnúť optimálnu expozíciu rifabutínu, vedie teda k riziku rezistencie na rifamycín a zlyhaniu liečby. Majú sa zohľadniť oficiálne odporúčania o primeranej liečbe tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV.
rifabutín 150 mg každý druhý deň/elvitegravir 150 mg jedenkrát denne/kobicistat 150 mg jedenkrát denne	kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓66 % rifabutín: AUC: ↔8 % C _{max} : ↔9% C _{min} : ↔6% 25-O-desacetyl-rifabutín: AUC: ↑525% C _{max} : ↑384% C _{min} : ↑394% Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	
rifampicín 600 mg jedenkrát denne (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne)	Rifampicín je silný induktor CYP3A4 a preukázalo sa, že zapríčiňuje 72 % pokles AUC atazanaviru, čo môže viesť k virologickému zlyhaniu a vývoju rezistencie. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 rifampicínom.	Rifampicín značne znižuje plazmatické koncentrácie atazanaviru, čo môže viesť k strate terapeutického účinku EVOTAZU a vývoju rezistencie na atazanavir. Kombinácia rifampicínu a EVOTAZU je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
LIEČIVÁ ZNIŽUJÚCE TVORBU ŽALÚDOČNEJ KYSELINY		
<i>Antagonisty H₂-receptorov</i>		
Bez tenofoviru		
famotidín 20 mg dvakrát denne (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jedenkrát denne) u pacientov infikovaných HIV	atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	U pacientov, ktorí neužívajú tenofovir sa má EVOTAZ podávať jedenkrát denne s jedlom súčasne s dávkou antagonistu H ₂ -receptora, a/alebo minimálne 10 hodín po dávke. Dávka antagonistu H ₂ -receptora nemá prekročiť dávku porovnateľnú s famotidínom 20 mg dvakrát denne.
S tenofovirom DF 300 mg jedenkrát denne		
famotidín 20 mg dvakrát denne (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg jedenkrát denne, súčasné podanie)	atazanavir AUC ↓10 % (↓18 % ↓2 %) atazanavir C _{max} ↓9 % (↓16 % ↓1 %) atazanavir C _{min} ↓19 % (↓31 % ↓6 %) Mechanizmus interakcie je v redukování solubility atazanaviru so zvyšovaním pH vnútri žalúdka blokátormi H ₂ .	U pacientov, ktorí užívajú tenofovir DF , sa neodporúča súbežné podávanie EVOTAZU s antagonistom H ₂ -receptora.
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>		
omeprazol 40 mg jedenkrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne, 2 hodiny po omeprazole)	atazanavir AUC ↓94 % (↓95 % ↓93 %) atazanavir C _{max} ↓96 % (↓96 % ↓95 %) atazanavir C _{min} ↓95 % (↓97 % ↓93 %)	Súbežné podávanie EVOTAZU s inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča.
omeprazol 40 mg jedenkrát denne (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne, 2 hodiny po omeprazole)	atazanavir AUC ↓76 % (↓78 % ↓73 %) atazanavir C _{max} ↓72 % (↓76 % ↓68 %) atazanavir C _{min} ↓78 % (↓81 % ↓74 %)	
omeprazol 20 mg jedenkrát denne dopoludnia (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne popoludní, 12 hodín po omeprazole)	atazanavir AUC ↓42 % (↓66 % ↓25 %) atazanavir C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) atazanavir C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Mechanizmus interakcie je v redukování solubility atazanaviru so zvyšovaním pH vnútri žalúdka inhibítormi protónovej pumpy.	

Lieky podľa terapeutick ^j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antacidá</i>		
antacidá a lieky obsahujúce pufre	Zníženie plazmatických koncentrácií atazanaviru môže byť následkom zvýšeného žalúdočného pH, ak sa antacidá vrátane pufrovaných liekov podávajú s EVOTAZOM.	EVOTAZ sa má podávať 2 hodiny pred alebo 1 hodinu po podaní antacid alebo pufrovaných liekov.
ANTAGONISTY ALFA 1-ADRENORECEPTOROV		
alfuzosín	Možnosť zvýšených koncentrácií alfuzosínu, čo môže viesť k hypotenzii. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTIKOAGULANCIA		
dabigatran	Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže zvýšiť hladiny dabigatranu v plazme s podobnými účinkami, ako sa pozorovali v prípade iných silných inhibítorov P-gp. Mechanizmus interakcie je inhibícia P-gp kobicistátom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s dabigatranu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
warfarín	Súbežné podávanie s EVOTAZOM má potenciál zvýšiť plazmatické koncentrácie warfarínu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Súbežné podávanie s EVOTAZOM má potenciál spôsobiť závažné a/alebo život ohrozujúce krvácanie z dôvodu zvýšenej expozície warfarínu a neskúmal sa. Odporúča sa sledovať INR.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
apixaban edoxaban rivaroxaban	Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže mať za následok zvýšené koncentrácie DOAC v plazme, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a/alebo P-gp kobicistátom.	Súbežné podávanie apixabanu, edoxabanu alebo rivaroxabanu s EVOTAZOM sa neodporúča.
ANTIAGREGANCIA		
tikagrelor	Súbežné podávanie EVOTAZU s tikagrelorom môže zvýšiť koncentrácie antiagregancia. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu atazanavirom a kobicistátom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s tikagrelorom je kontraindikované. Odporúča sa použiť iné antiagregancia, ktoré nie sú ovplyvnené inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) (pozri časť 4.3).
klopidogrel	Súbežné podávanie EVOTAZU s klopidogrelom môže viesť k potenciálnemu zníženiu antiagregačnej aktivity klopidogrelu. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo kobicistátom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s klopidogrelom sa neodporúča. Odporúča sa použiť iné antiagregancia, ktoré nie sú ovplyvnené inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel).
prasugrel	Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo kobicistátom. Očakáva sa adekvátne antiagregačná aktivita.	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky prasugrelu.
ANTIEPILEPTIKÁ		
karbamazepín fenobarbital fenytoín	Predpokladá sa, že tieto antiepileptiká znižujú plazmatické koncentrácie atazanaviru a/alebo kobicistátu. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A antiepileptikom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s týmito antiepileptikami je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutick ^j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
ANTIISTAMINIKÁ		
astemizol terfenadín	EVOTAZ sa nesmie používať v kombinácii s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index.	Súbežné podávanie EVOTAZU s astemizolom a terfenadínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
ANTINEOPLASTIKÁ A IMUNOSUPRESÍVA		
<i>Antineoplastiká</i>		
irinotekán	Atazanavir inhibuje UGT a môže zasahovať do metabolizmu irinotekánu, čo má za následok zvýšenú toxicitu irinotekánu.	Ak sa EVOTAZ podáva súbežne s irinotekánom, pacienti majú byť starostlivo sledovaní z dôvodu nežiaducich reakcií súvisiacich s irinotekánom.
dasatinib nilotinib vinblastín vinkristín	Koncentrácie týchto liekov sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 kobicistatom.	Koncentrácie týchto liekov sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť, čo má za následok možné zvýšenie nežiaducich udalostí zvyčajne spojených s týmito protinádorovými liekmi.
apalutamid	Potenciálne významné zníženie plazmatických koncentrácií atazanaviru a kobicistatu, ktoré môže viesť k strate virologickej odpovede EVOTAZU a možnej rezistencii na atazanavir alebo na iné inhibítory proteáz. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 apalutamidom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s apalutamidom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
enkorafenib ivosidenib	Potenciálna strata virologickej odpovede EVOTAZU, vznik rezistencie a riziko závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 enkorafenibom alebo ivosidenibom.	Súbežné podávanie EVOTAZU s enkorafenibom alebo ivosidenibom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutick ^j oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Imunosupresíva</i>		
cyklosporín takrolimus sirolimus	Koncentrácie týchto imunosupresív sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Odporúča sa častejšie sledovanie terapeutick ^j koncentrácie pre imunosupresíva, ak sa podávajú súbežne s EVOTAZOM.
ANTIPSYCHOTIKÁ		
pimozid kvetiapín lurazidón	Koncentrácie týchto liekov sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A atazanavirom a kobicistatom.	Kombinácia pimozidu, kvetiapínu alebo lurazidónu s EVOTAZOM je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
KARDIOVASKULÁRNE LIEČIVÁ		
<i>Antiarytmiká</i>		
dizopyramid flekainid mexiletín propafenón	Koncentrácie týchto antiarytmík sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A atazanavirom a kobicistatom.	Súbežné podávanie s EVOTAZOM má potenciál spôsobiť závažné a/alebo život ohrožujúce nežiaduce reakcie. Ak sa používajú súbežne s EVOTAZOM, vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutick ^j koncentrácie týchto liekov.
amiodarón dronedarón chinidín systémový lidokaín	Koncentrácie týchto antiarytmík sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A atazanavirom a kobicistatom.	Amiodarón, dronedarón, chinidín a systémový lidokaín majú úzke terapeutické okno a sú kontraindikované z dôvodu možnej inhibície CYP3A EVOTAZOM (pozri časť 4.3).
digoxín (0,5 mg jednorazová dávka)/kobicistat (150 mg opakované dávky)	Plazmatická koncentrácia digoxínu sa môže pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. digoxín: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : nie je stanovená Mechanizmus interakcie je inhibícia P-gp kobicistatom.	Pri súbežnom podávaní s kobicistatom sa zvýši maximálna koncentrácia digoxínu. Ak sa podáva súbežne s EVOTAZOM, titrujte dávku digoxínu a sledujte koncentrácie digoxínu. Na začiatku sa má predpísať najnižšia dávka digoxínu.

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antihypertenzíva</i>		
metoprolol timolol	Koncentrácie beta-blokátorov sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP2D6 kobicistatom.	Pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM sa odporúča klinické sledovanie a môže byť nevyhnutné zníženie dávky beta-blokátora.
<i>Blokátory vápnikových kanálov</i>		
bepriidil	EVOTAZ sa nesmie používať v kombinácii s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index.	Súbežné podávanie s bepridilom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
diltiazem 180 mg jedenkrát denne (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) diltiazem C _{max} ↑98 % (↑78 % ↑119 %) diltiazem C _{min} ↑142 % (↑114 % ↑173 %) desacetyl-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) desacetyl-diltiazem C _{max} ↑172 % (↑144 % ↑203 %) desacetyl-diltiazem C _{min} ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Nepozoroval sa významný účinok na koncentrácie atazanaviru. V porovnaní s podávaním samotného atazanaviru došlo k nárastu maximálneho intervalu tepovej frekvencie. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Pri súbežnom podávaní diltiazemu s atazanavirom, zložkou EVOTAZU sa zvýšila expozícia diltiazemu a metabolitu, desacetyl-diltiazemu. Na začiatku sa má sa zvážiť zníženie dávky diltiazemu o 50 % a odporúča sa sledovanie elektrokardiogramu.
amlodipín felodipín nikardipín nifedipín verapamil	Koncentrácie týchto blokátorov vápnikových kanálov sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Je potrebná opatrnosť. Má sa zvážiť titrácia dávky blokátorov vápnikových kanálov. Odporúča sa sledovanie elektrokardiogramu. Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s EVOTAZOM, odporúča sa klinické sledovanie terapeutického účinku a nežiaducich udalostí.

Lieky podľa terapeutickkej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antagonisty endotelínového receptora</i>		
bosentan	Súbežné podávanie bosentanu s kobicistatom môže viesť k zníženiu plazmatických koncentrácií kobicistatu. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 bosentanom.	Plazmatické koncentrácie atazanaviru sa môžu znížiť v dôsledku poklesu plazmatických koncentrácií kobicistatu, čo môže mať za následok stratu terapeutického účinku a vývoj rezistencie. Súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.4).
receptor antagonistu hormónu uvoľňujúceho gonadotropín (GnRH) elagolix	↓atazanavir ↓kobicistat ↑elagolix Mechanizmus interakcie je predpokladané zvýšenie expozície elagolixu v prítomnosti inhibície CYP3A4 atazanavirom a/alebo kobicistatom.	Plazmatické koncentrácie atazanaviru a/alebo kobicistatu sa môžu znížiť, ak sa elagolix podáva spolu s EVOTAZOM. Súbežné užívanie elagolixu 200 mg dvakrát denne s EVOTAZOM dlhšie ako 1 mesiac sa neodporúča z dôvodu možného rizika nežiaducich udalostí, ako je úbytok kostnej hmoty a zvýšenie hladiny pečeňových transamináz. Súbežné užívanie elagolixu 150 mg jedenkrát denne s EVOTAZOM obmedzte na 6 mesiacov. Okrem toho monitorujte virologické odpovede v dôsledku možného zníženia expozície atazanaviru/kobicistatu.
KORTIKOSTEROIDY		
dexametazón a iné kortikosteroidy metabolizované CYP3A	Súbežné podávanie s dexametazónom alebo inými kortikosteroidmi (všetky cesty podávania), ktoré indukujú CYP3A, môže viesť k strate terapeutického účinku EVOTAZU a vzniku rezistencie na atazanavir. Mechanizmus interakcie je indukcia CYP3A4 dexametazónom a inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo kobicistátom.	Súbežné podávanie s kortikosteroidmi, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A, najmä pri dlhodobom užívaní, môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Má sa zohľadniť potenciálny prínos liečby oproti riziku systémových účinkov kortikosteroidov. V prípade súbežného podávania dermálne podávaných kortikosteroidov, ktoré sú citlivé na inhibíciu CYP3A4, si pozrite Súhrn charakteristických vlastností lieku príslušného kortikosteroidu, v ktorom nájdete informácie o stavoch alebo použitiach, ktoré zvyšujú jeho systémovú absorpciu.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
kortikosteroidy, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A (vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu).	Neskúmala sa interakcia so žiadnou zložkou lieku EVOTAZ. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť pri súbežnom podávaní s liekom EVOTAZ zvýšené, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií kortizolu.	Súbežné používanie lieku EVOTAZ a kortikosteroidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. flutikazón propionátu alebo iných inhalačných či nazálnych kortikosteroidov), môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A sa neodporúča, ak potenciálny prínos pre pacienta neprevýši riziko. V tomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových účinkov kortikosteroidov. Treba zvážiť používanie iných kortikosteroidov, ktoré sú menej závislé od metabolizmu CYP3A, napr. beklometazón na intranazálne alebo inhalačné použitie, najmä pri dlhodobom používaní.
inhibítory kinázy fostamatinib	↑R406 aktívny metabolit fostamatinibu Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a/alebo kobicistatom.	Súbežné užívanie fostamatinibu s EVOTAZOM môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu R406, aktívneho metabolitu fostamatinibu. Monitorujte toxicitu expozície R406, ktorá vedie k nežiaducim udalostiam súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita a neutropénia. Môže byť potrebné zníženie dávky Fostamatinibu.
ANTIDEPRESÍVA		
<i>Iné antidepresíva:</i>		
trazodón	Plazmatické koncentrácie trazodónu sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Ak sa trazodón súbežne podáva s EVOTAZOM, kombinácia sa má používať s opatrnosťou a má sa zvážiť nižšia dávka trazodónu.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
EREKTLNÁ DYSFUNKCIA		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
sildenafil tadalafil vardeafil avanafil	Sildenafil, tadalafil a vardenafil sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže viesť k zvýšeniu koncentrácií inhibítora PDE5 a k zvýšeniu nežiaducich udalostí súvisiacich s PDE5 vrátane hypotenzie, zmien zraku a priapizmu. Mechanizmus tejto interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Pacienti majú byť upozornení na tieto možné nežiaduce účinky pri používaní inhibítorov PDE5 na erektilnú dysfunkciu s EVOTAZOM (pozri časť 4.4). Pri liečbe erektilnej dysfunkcie sa odporúča, aby sa pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM sildenafil používal s opatnosťou so zníženými dávkami 25 mg každých 48 hodín; tadalafil sa má používať s opatnosťou so zníženými dávkami 10 mg každých 72 hodín; vardenafil sa má používať s opatnosťou so zníženými dávkami nie vyššími než 2,5 mg každých 72 hodín. Zvýšte sledovanie nežiaducich reakcií. Kombinácia avanafilu s EVOTAZOM je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pozri tiež PLÚCNA ARTERIÁLNA HYPERTENZIA v tejto tabuľke s ďalšími informáciami týkajúcimi sa súbežného podávania EVOTAZU so sildenafilom.
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
Ľubovník bodkovaný <i>(Hypericum perforatum)</i>	Predpokladá sa, že súbežné používanie ľubovníka bodkovaného s EVOTAZOM môže viesť k významným poklesom plazmatických hladín kobicistatu a atazanaviru. Tento účinok môže byť výsledkom indukcie CYP3A4. Existuje riziko straty terapeutického účinku a vývoj rezistencie na atazanavir (pozri časť 4.3).	Súbežné podávanie EVOTAZU s prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
HORMONÁLNE KONTRACEPTÍVA		
progestín/estrogén	Koncentrácie etinylestradiolu a noretindronu sa zvýšia pri súbežnom podávaní kombinovaných perorálnych kontraceptív obsahujúcich tieto liečivá s atazanavirom. Mechanizmus interakcie je inhibícia metabolizmu atazanavirom. Účinky súbežného podávania s EVOTAZOM na progestín a estrogén nie sú známe.	Súbežnému podávaniu EVOTAZU a hormonálnych kontraceptív sa treba vyvarovať. Odporúčajú sa alternatívne (nehormonálne) spoľahlivé metódy antikoncepcie.
drospirenón/etinylestradiol 3 mg/0,02 mg jednorazová dávka (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne)	AUC drospirenónu: ↑ 130% C _{max} drospirenónu: ↔ C _{min} drospirenónu: nevypočítaná AUC etinylestradiolu: ↔ C _{max} etinylestradiolu: ↔ C _{min} etinylestradiolu: nevypočítaná	Po súbežnom podaní drospirenónu/etinylestradiolu s atazanavirom/kobicistátom sa zvyšujú plazmatické koncentrácie drospirenónu. Ak sa drospirenón/etinylestradiol súbežne podáva s atazanavirom/kobicistátom, z dôvodu možnej hyperkaliémie sa odporúča klinické sledovanie.
LIEČIVÁ MODIFIKUJÚCE LIPIDY		
lomitapid	Súbežné podávanie lomitapidu s ktoroukoľvek zložkou EVOTAZU sa neskúmalo. Metabolizmus lomitapidu je značne závislý od CYP3A4 a súbežné podávanie s EVOTAZOM môže viesť k zvýšeným koncentráciám lomitapidu.	Existuje potenciálne riziko výrazne zvýšených hladín transamináz a hepatotoxicity súvisiacich so zvýšenými plazmatickými koncentraciami lomitapidu. Súbežné podávanie lomitapidu s EVOTAZOM je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Inhibítory reduktázy HMG-CoA</i>		
simvastatín lovastatín	Metabolizmus simvastatínu a lovastatínu je značne závislý od CYP3A4 a súbežné podávanie s EVOTAZOM môže viesť k zvýšeniu ich koncentrácií.	Súbežné podávanie simvastatínu alebo lovastatínu s EVOTAZOM je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).
atorvastatin 10 mg jednorazová dávka (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne)	AUC atorvastatínu: ↑ 822 % C _{max} atorvastatínu: ↑ 1785% C _{min} atorvastatínu: nevypočítaná AUC atazanaviru ↓ 5 % C _{max} atazanaviru ↓ 7 % C _{min} atazanaviru ↓ 10 %	Plazmatické koncentrácie atorvastatínu sa zvyšujú pri súbežnom podaní s atazanavirom/kobicistátom. Súbežné podávanie atorvastatínu s EVOTAZOM sa neodporúča.

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
pravastatín fluvastatín pitavastatín	I napriek tomu, že sa to neskúmalo, existuje možnosť zvýšenia expozície pravastatínu alebo fluvastatínu, ak sa súbežne podajú s inhibítormi proteáz. Pravastatín sa nemetabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje prostredníctvom CYP2C9. Plazmatické koncentrácie pitavastatínu sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť.	Je potrebná opatrnosť.
rosuvastatín (10 mg jednorazová dávka) (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne)	AUC rosuvastatínu: ↑ 242 % C_{max} rosuvastatínu: ↑ 958% C_{min} rosuvastatínu: nevypočítaná AUC atazanaviru: ↔ C_{max} atazanaviru: ↔ C_{min} atazanaviru: ↑ 6 %	Plazmatické koncentrácie rosuvastatínu sa zvyšujú pri súbežnom podaní s atazanavirom/kobicistátom. Ak je súbežné podávanie nevyhnuté, neprekračujte 10 mg rosuvastatínu denne a z dôvodu bezpečnosti (napr. myopatie) sa odporúča klinické sledovanie.
INHALAČNÉ BETA AGONISTY		
salmeterol	Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže viesť k zvýšeným koncentráciám salmeterolu a zvýšiť nežiaduce udalosti súvisiace so salmeterolom. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistátom.	Súbežné podávanie salmeterolu s EVOTAZOM sa neodporúča (pozri časť 4.4).
DERIVÁTY ERGOTU		
dihydroergotamín ergometrín ergotamín metylergonovín	EVOTAZ sa nesmie používať v kombinácii s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index.	Súbežné podávanie EVOTAZU a týchto ergotamínových derivátov je kontraindikované (pozri časť 4.3).
NEUROLEPTIKÁ		
perfenazín risperidón tioridazín	Súbežné podávanie neuroleptík s EVOTAZOM môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií neuroleptík. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a/alebo CYP2D6 atazanavirom a/alebo kobicistátom.	Pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM môže byť potrebné zníženie dávky neuroleptík metabolizovaných prostredníctvom CYP3A alebo CYP2D6.

Lieky podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
OPIOIDY		
buprenorfin, jedenkrát denne, stabilná udržiavacia dávka (atazanavir 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne)	buprenorfin AUC ↑67 % buprenorfin C_{max} ↑37 % buprenorfin C_{min} ↑69 % norbuprenorfin AUC ↑105 % norbuprenorfin C_{max} ↑61 % norbuprenorfin C_{min} ↑101 % Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 a UGT1A1 atazanavirom. Koncentrácie atazanaviru neboli signifikantne ovplyvnené.	Súbežné podávanie si vyžaduje klinické sledovanie sedácie a kognitívnych účinkov. Môže sa zväžiť zníženie dávky buprenorfinu.
buprenorfin/naloxón v kombinácii s kobicistatom	buprenorfin AUC: ↑35% buprenorfin C_{max}: ↔66% buprenorfin C_{min}: ↑66% naloxón AUC: ↓28% naloxón C_{max}: ↓28% Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 kobicistatom.	
metadón, stabilná udržiavacia dávka (atazanavir 400 mg jedenkrát denne)	Pri súbežnom podávaní s atazanavirom sa nepozoroval signifikantný účinok na koncentrácie metadónu. Vzhľadom na to, že sa pri kobicistate preukázalo, že nemá signifikantný účinok na koncentrácie metadónu, nepredpokladajú sa žiadne interakcie, ak sa metadón súbežne podáva s EVOTAZOM.	Nie je potrebná úprava dávkovania, ak sa metadón podáva súbežne s EVOTAZOM.
PLŮCNA ARTERIÁLNA HYPERTENZIA		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
sildenafil	Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže viesť k zvýšeniu koncentrácií inhibítora PDE5 a zvýšiť nežiaduce udalosti súvisiace s inhibítorom PDE5. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 atazanavirom a kobicistatom.	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu v kombinácii s EVOTAZOM nie je stanovená, ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Ak sa sildenafil používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie je kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutickej oblasti	Interakcia	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ		
midazolam triazolam	Midazolam a triazolam sa značne metabolizujú prostredníctvom CYP3A4. Súbežné podávanie s EVOTAZOM môže zapríčiniť veľké zvýšenie koncentrácie týchto benzodiazepínov. Na základe údajov pre iné inhibítory CYP3A4 sa očakávajú významne vyššie plazmatické koncentrácie midazolamu, ak sa midazolam podáva perorálne. Údaje o súbežnom používaní parenterálneho midazolamu s inými inhibítormi proteáz naznačujú možné 3- 4-násobné zvýšenie plazmatických hladín midazolamu.	EVOTAZ sa nemá súbežne podávať s triazolamom alebo s perorálne podávaným midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom používaní EVOTAZU s parenterálnym midazolamom je potrebná opatrnosť. Ak sa EVOTAZ súbežne podáva s parenterálnym midazolamom má sa to vykonať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo na podobných zariadeniach, aby sa zabezpečilo dôsledné klinické sledovanie a zodpovedajúca medicínska starostlivosť v prípade respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie. Má sa zvážiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac ako jedna jednorazová dávka midazolamu.
buspirón klorazepát diazepam estazolam flurazepam zolpidém	Koncentrácie týchto sedatív/hypnotík sa môžu pri súbežnom podávaní s EVOTAZOM zvýšiť. Mechanizmus interakcie je inhibícia CYP3A4 kobicistatom.	Pre tieto sedatíva/hypnotiká môže byť potrebné zníženie dávky a odporúča sa sledovanie koncentrácie.
LIEČIVÁ NA GASTROINTESTINÁLNU MOTILITU		
cisaprid	EVOTAZ sa nesmie používať v kombinácii s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4 a majú úzky terapeutický index.	Súbežné podávanie EVOTAZU a cisapridu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

EVOTAZ sa neodporúča počas gravidity ani sa nemá začať používať u gravidných pacientok; odporúča sa alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4). Je to z dôvodu značne znížených expozícií kobicistátu a následkom toho znížených expozícií súbežne podávaných antiretrovirových látok vrátane atazanaviru, počas druhého a tretieho trimestra v porovnaní so stavom po pôrode.

Štúdie na zvieratách s EVOTAZOM sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Atazanavir, účinná zložka EVOTAZU, sa detegovala v materskom mlieku u ľudí. Nie je známe, či sa kobicistát/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie kobicistátu/metabolitov do mlieka. Kvôli možnému prenosu infekcie HIV aj možným závažným nežiaducim reakciám u dojčených detí, majú byť ženy poučené, aby nedojčili, ak užívajú EVOTAZ.

Fertilita

Účinok EVOTAZU na fertilitu u ľudí sa neskúmali. V predklinických štúdiách fertility a raného embryonálneho vývoja na potkanoch, atazanavir zmenil estrálny cyklus bez vplyvov na párenie alebo fertilitu (pozri časť 5.3). Údaje u ľudí o účinku kobicistátu na fertilitu nie sú dostupné. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky kobicistátu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EVOTAZ má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podávaní režimov obsahujúcich atazanavir a kobicistát sa môže vyskytnúť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Celkový profil bezpečnosti EVOTAZU sa zakladá na dostupných údajoch z klinických skúšaní vykonaných s atazanavirom, atazanavirom zosilneným buď kobicistatom alebo ritonavirom a z údajov po uvedení lieku na trh.

Keďže EVOTAZ obsahuje atazanavir a kobicistát, možno očakávať nežiaduce reakcie súvisiace s každou individuálnou zložkou.

V štúdií III. fázy (GS-US-216-0114) boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v skupine atazanaviru zosilneného kobicistátom spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu (pozri tabuľku 2).

V dvoch kontrolovaných klinických skúšaní, kde jedinci dostávali samotný atazanavir (400 mg jedenkrát denne) alebo atazanavir (300 mg denne) zosilnený ritonavirom (100 mg denne), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami nauzea, hnačka a žltáčka. Vo väčšine prípadov sa žltáčka hlásila v priebehu niekoľkých dní až niekoľkých mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa u pacientov infikovaných HIV liečených atazanavirom s ritonavirom alebo bez neho hlásilo chronické ochorenie obličiek (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánového systému a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce účinky uvedené v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Trieda orgánového systému Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
menej časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
časté	zvýšená chuť do jedla
menej časté	úbytok telesnej hmotnosti, prírastok telesnej hmotnosti, anorexia
<i>Psychické poruchy</i>	
časté	insomnia, nezvyčajné sny
menej časté	depresia, poruchy spánku, dezorientácia, anxieta
<i>Poruchy nervového systému</i>	
časté	bolesť hlavy, závrat, spavosť, porucha chuti
menej časté	periférna neuropatia, synkopa, amnézia
<i>Poruchy oka</i>	
veľmi časté	očný ikterus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
menej časté	<i>torsades de pointes</i> ^a
zriedkavé	predĺženie QT intervalu ^a , edém, palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	
menej časté	hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
menej časté	dyspnoe
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	nauzea
časté	vracanie, hnačka, dyspepsia, abdominálna bolesť, abdominálna distenzia, flatulencia, suchosť v ústach
menej časté	pankreatitída, gastritída, aftózna stomatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
veľmi časté	žltáčka
časté	hyperbilirubinémia
menej časté	hepatitída, cholelitiáza ^a , cholestáza ^a
zriedkavé	hepatosplenomegália, cholecystitída ^a
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
časté	vyrážka
menej časté	pruritus, multiformný erytém ^{a,b} , toxické kožné výsevy ^{a,b} , syndróm liekom vyvolaných vyrážok s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) ^{a,b} , angioedém ^a , urtikária, alopecia
zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm ^{a,b} , vezikulobulózna vyrážka, ekzém, vazodilatácia
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
menej časté	myalgia, svalová atrofia, artralgia
zriedkavé	myopatia

Trieda orgánového systému Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
menej časté	nefrolitiáza ^a , hematúria, proteinúria, polakiúria, intersticiálna nefritída, chronické ochorenie obličiek ^a
zriedkavé	bolesť obličiek
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
časté	únava
menej časté	pyrexia, asténia, bolesť na hrudníku, nevoľnosť
zriedkavé	porucha chôdze

^a Tieto nežiaduce reakcie boli identifikované počas sledovania po uvedení lieku na trh, frekvencie však boli odhadnuté zo štatistického výpočtu založeného na celkovom počte pacientov vystavených účinku atazanaviru (s ritonavírom alebo bez neho) v randomizovaných kontrolovaných a iných dostupných klinických skúškach (n = 2321).

^b Viac detailov si pozrite v časti Opis vybraných nežiaducich reakcií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm imunitnej reaktívácie a autoimunitné ochorenia

U pacientov infikovaných HIV s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Hlásili sa aj autoimunitné ochorenia (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas do ich nástupu je však variabilnejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Hlásili sa prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, s pokročilým HIV ochorením alebo s dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Vyrážka a súvisiace syndrómy

Vyrážky sú zvyčajne mierne až stredne závažné makulopapulárne kožné výsevy, ktoré sa objavujú počas prvých 3 týždňov od začiatku liečby atazanavírom.

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), multiformný erytém, toxické kožné výsevy a syndróm liekom vyvolaných vyrážok s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) sa hlásili u pacientov užívajúcich atazanavir (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Preukázalo sa, že kobicistat, zložka EVOTAZU, znižuje odhadovaný klírens kreatinínu v dôsledku inhibície tubulárnej sekrécie kreatinínu. Výlučné zvýšenie kreatinínu v sére z východiskových hodnôt z dôvodu inhibičného účinku kobicistátu vo všeobecnosti neprekračuje 0,4 mg/dl.

V štúdií GS-US-216-0114 sa zníženia odhadovaného klírensu kreatinínu vyskytli na začiatku liečby kobicistatom, po ktorom sa stabilizovali. Priemerná zmena ($\pm$ SD) odhadovaného pomeru glomerulárnej filtrácie (eGFR) pomocou metódy Cockcrofta-Gaulta po 144 týždňoch liečby bola $-15,1 \pm 16,5$ ml/min v skupine s kombináciou atazanavir zosilnený kobicistátom plus fixná dávka

emtricitabín a tenofovir DF a $-8,0 \pm 16,8$ ml/min v skupine s kombináciou atazanavir zosilnený ritonavírom plus fixná dávka emtricitabín a tenofovir DF.

Účinky na pečeň

V štúdií GS-US-216-0114 bola počas 144 týždňov liečby častá hyperbilirubinémia ($> 1 \times \text{ULN}$): 97,7 % v skupine s kombináciou atazanavir zosilnený kobicistatom plus fixná dávka emtricitabín a tenofovir DF a 97,4 % v skupine s kombináciou atazanavir zosilnený ritonavírom plus fixná dávka emtricitabín a tenofovir DF. V skupine atazanavir zosilnený kobicistatom však malo vyššie percento jedincov zvýšenia celkového bilirubínu $> 2 \times \text{ULN}$ než v skupine atazanavir zosilnený ritonavírom (88,0 % voči 80,9 %). Pomery ukončenia skúšanej liečby z dôvodu nežiaducich udalostí súvisiacich s bilirubínom boli nízke a podobné v oboch skupinách (4,9 % v skupine zosilnenej kobicistatom a 4,0 % v skupine zosilnenej ritonavírom). Zvýšenie $> 3 \times \text{ULN}$ alanínaminotransferázy alebo aspartátaminotransferázy sa zaznamenalo u 12,8 % jedincov v skupine zosilnenej kobicistatom a 9,0 % v skupine zosilnenej ritonavírom.

Laboratórne abnormality

Najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou u pacientov užívajúcich režim zahŕňajúci atazanavir a jeden alebo viac NRTI bol zvýšený celkový bilirubín hlásený predovšetkým ako zvýšený nepriamy [nekonjugovaný] bilirubín (87 % 1., 2., 3. alebo 4. stupňa). Zvýšenie celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa sa zaznamenalo u 37 % (6 % 4. stupňa). U pacientov liečených atazanavirom 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne s mediánom dĺžky liečby 95 týždňov bol výskyt zvýšenia celkového bilirubínu 3.-4. stupňa 53 %. U pacientov predtým neliečených atazanavirom 300 mg jedenkrát denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne s mediánom dĺžky liečby 96 týždňov bol výskyt zvýšenia bilirubínu 3.-4. stupňa 48 % (pozri časť 4.4).

Iné očividné klinické laboratórne abnormality (3. alebo 4. stupňa) hlásené u ≥ 2 % pacientov užívajúcich režim zahŕňajúci atazanavir a jeden alebo viac NRTI patria: zvýšená kreatínkináza (7 %), zvýšená alanínaminotransferáza/sérová glutamylpyruváttransamináza (ALT/SGPT) (5 %), nízke neutrofily (5 %), zvýšená aspartátaminotransferáza/sérová glutamylloxalacetáttransamináza (AST/SGOT) (3 %) a zvýšená lipáza (3 %).

U dvoch percent pacientov liečených atazanavirom došlo k súčasnému zvýšeniu ALT/AST 3. alebo 4. stupňa a celkového bilirubínu 3. alebo 4. stupňa.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 3 mesiacov až < 12 rokov

V klinických štúdiách s pediatrickými pacientmi vo veku od 3 mesiacov do menej ako 18 rokov bola priemerná dĺžka liečby atazanavirom 115 týždňov. Profil bezpečnosti v týchto štúdiách bol celkovo porovnateľný s tým, ktorý sa pozoroval u dospelých. U pediatrických pacientov sa hlásila asymptomatická átrioventrikulárna blokáda prvého stupňa (23 %) aj druhého stupňa (1 %). Najčastejšie hlásenou laboratórnou abnormalitou u pediatrických pacientov užívajúcich atazanavir bolo zvýšenie celkového bilirubínu ($\geq 2,6$ -násobok ULN, 3. alebo 4. stupňa), ktoré sa vyskytlo u 45 % pacientov.

Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou vyššou ako 35 kg

Bezpečnosť atazanaviru podávaného s kobicistátom plus dvoma NRTI (N = 14) sa hodnotila u virologicky suprimovaných pediatrických pacientov infikovaných HIV-1 vo veku 12 až < 18 rokov počas 48 týždňov v otvorenej klinickej štúdií (GS US 216 0128). V tejto štúdií bol bezpečnostný profil atazanaviru a kobicistátu podobný ako u dospelých.

Iné osobitné populácie

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

U pacientov súčasne infikovaných hepatitídou B a/alebo C bola vyššia pravdepodobnosť zvýšenia pečeňových transamináz oproti východiskovému stavu ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy. Medzi týmito pacientmi a pacientmi bez vírusovej hepatitídy sa nepozorovali rozdiely vo

frekvencii zvýšenia bilirubínu. Frekvencia liečbou vyvolanej hepatitídy alebo zvýšenia transaminázy u pacientov súčasne infikovaných týmito vírusmi bola porovnateľná pri použití atazanaviru a s ním porovnateľnými režimami (pozri časť 4.4).

Pacienti so súbežnou infekciou chronickej vírusovej hepatitídy B alebo hepatitídy C:

V štúdií GS-US-216-0114 bolo 3,6 % jedincov pozitívnych na povrchový antigén vírusu hepatitídy B a 5,3 % bolo séropozitívnych na vírusovú hepatitídu C. Jedinci s významnými abnormalitami testov funkcie pečene mali vo všeobecnosti nezvyčajné východiskové hladiny transamináz (AST alebo ALT), súbežnú infekciu chronickej alebo akútnej hepatitídy B alebo C, užívali súbežne hepatotoxické lieky (napr. izoniazid) alebo mali alkoholizmus alebo zneužívanie alkoholu v lekárskej anamnéze.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním EVOTAZOM u ľudí sú obmedzené.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní EVOTAZOM. Ak sa vyskytne predávkovanie EVOTAZOM, pacient musí byť sledovaný z dôvodu prejavov toxicity. Liečba má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane sledovania životných funkcií a EKG ako aj pozorovania klinického stavu pacienta. Keďže sa atazanavir a kobicistat značne metabolizujú v pečeni a silne sa viažu na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že bude dialýza prospešná na významné odstraňovanie tohto lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR15

Mechanizmus účinku

EVOTAZ je kombinovaná fixná dávka antivírusovej liečby atazanavirom zosilnená liečivom na zlepšenie farmakokinetiky kobicistatom.

Atazanavir

Atazanavir je azaeptidový inhibítor HIV-1 proteázy (PI). Zložka selektívne inhibuje vírusovo-špecifické štiepenie vírusových proteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusmi HIV-1, čím bráni tvorbe zrelých viriónov a infikovaniu ďalších buniek.

Kobicistat

Kobicistat je selektívny inhibítor mechanizmu účinku cytochrómov P450 podskupiny CYP3A. Kobicistatom spôsobená inhibícia metabolizmu sprostredkovaného enzýmom CYP3A zosilňuje systémovú expozíciu substrátov enzýmu CYP3A, ako je atazanavir, ktoré majú obmedzenú biologickú dostupnosť a ich polčas sa skracaie prostredníctvom metabolizmu závislého od enzýmu CYP3A.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir vykazuje anti-HIV-1 (vrátane všetkých testovaných vzoriek) a anti-HIV-2 aktivitu v bunkovej kultúre.

Kobicistat

Kobicistat nemá antivírusovú aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Účinok kobicistatu na farmakokinetiku atazanaviru

Antiretrovírusový účinok EVOTAZU je v dôsledku zložky atazanavir. Aktivita kobicistatu ako liečiva na zlepšenie farmakokinetiky atazanaviru bola potvrdená vo farmakokinetických skúšaniach. V týchto farmakokinetických skúšaniach bola expozícia atazanaviru 300 mg s kobicistatom 150 mg zhodná s tou, ktorá sa pozorovala pri zosilnení ritonavírom 100 mg. EVOTAZ je bioekvivalentný atazanaviru 300 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistatom 150 mg jedenkrát denne podávanými naraz ako jednotlivé liečivá (pozri časť 5.2).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov infikovaných HIV-1 predtým neliečených

Bezpečnosť a účinnosť atazanaviru s kobicistátom u pacientov infikovaných HIV-1 sa hodnotili v randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne-kontrolovanej štúdii 3. fázy GS-US-216-0114 s pacientmi infikovanými HIV-1 s odhadovaným klírensom kreatinínu na začiatku vyšším ako 70 ml/min, ktorí neboli predtým liečení (n = 692).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie buď atazanavir 300 mg s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne alebo na atazanavir 300 mg s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne, každý sa podával s fixným základným režimom obsahujúcim tenofovir DF 300 mg a emtricitabín 200 mg podávaným ako kombinovaná tableta s fixnou dávkou. Randomizácia bola rozdelená podľa vyšetrenia hladiny HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kópií/ml alebo $> 100\,000$ kópií/ml). Miera virologickej odpovede sa hodnotila v oboch liečených skupinách a virologická odpoveď bola definovaná ako dosiahnutie nedetegovateľnej virologickej záťaže (< 50 HIV-1 RNA kópií/ml). Vedelo sa, že vírusy boli na začiatku citlivé na atazanavir, emtricitabín a tenofovir DF.

Demografické a základné charakteristiky boli medzi skupinami s atazanavirom a kobicistatom a s atazanavirom a ritonavírom podobné. Medián veku jedincov bol 36 rokov (rozsah: 19-70). Medián východiskovej plazmatickej hladiny HIV-1 RNA bol 4,81 $\log_{10}$ kópií/ml (rozsah: 3,21 – 6,44). Medián východiskového počtu CD4⁺ buniek bol 352 buniek/mm³ (rozsah: 1-1 455) a 16,9 % malo počty CD4⁺ buniek ≤ 200 buniek/mm³. Percento jedincov s východiskovou vírusovou záťažou $> 100\,000$ kópií/ml bolo 39,7 %. Výsledky liečby na 48. a 144. týždeň v štúdii GS-US-216-0114 sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Virologické výsledky randomizovanej liečby štúdie GS-US-216-0114 v 48.^a a 144. týždni^b

	48. týždeň		144. týždeň	
	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s rito- navirom ^f (n = 348)	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s rito- navirom ^f (n = 348)
Virologická odpoveď HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	85 %	87%	72%	74%
Rozdiel v liečbe	-2,2 % (95 % CI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1% (95 % CI = -8,7%, 4,5%)	
Virologické zlyhanie^c	6%	4%	8%	5%
Bez virologických údajov v okne 48. týždňa alebo 144. týždňa	9%	9%	20%	21%

	48. týždeň		144. týždeň	
	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s rito- navirom ^f (n = 348)	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir s rito- navirom ^f (n = 348)
Ukončenie skúšanej liečby z dôvodu NU alebo úmrtia ^d	6%	7%	11%	11%
Ukončenie skúšanej liečby v dôsledku iných dôvodov a posledná dostupná HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Chýbajúce údaje počas okna, no na skúšanej liečbe	0%	0%	< 1 %	< 1 %

^a Okno v 48. týždni je medzi 309. a 378. dňom (vrátane).

^b Okno v 144. týždni je medzi 967. a 1 050. dňom (vrátane).

^c Zahŕňa jedincov, ktorí mali ≥ 50 kópií/ml v okne 48. alebo 144. týždňa, jedincov, ktorí ukončili liečbu skoro z dôvodu chýbania alebo straty účinnosti, jedincov, ktorí ukončili liečbu v dôsledku iných dôvodov ako nežiaduca udalosť, úmrtie alebo chýbanie alebo strata účinnosti a v čase ukončenia liečby mali hodnotu vírusu ≥ 50 kópií/ml.

^d Zahŕňa jedincov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti (NU) alebo úmrtia v ktoromkoľvek časovom bode od 1. dňa do času okna, ak to viedlo k nedostupnosti virologických údajov o liečbe počas špecifikovaného okna.

^e Zahŕňa jedincov, ktorí ukončili liečbu z iných dôvodov ako nežiaduca udalosť, úmrtie alebo chýbanie alebo strata účinnosti, napr. stiahnutie súhlasu, strata následného sledovania.

^f Plus základný režim emtricitabín 200 mg a tenofovir DF 300 mg kombinovaná fixná dávka

Atazanavir s kobicistátom a emtricitabínom a tenofovir DF kombinované vo fixnej dávke boli non-inferiórne v dosiahnutí HIV-1 RNA < 50 kópií/ml pri porovnaní s atazanavirom s ritonavirom a emtricitabínom a tenofovirom DF kombinovanými vo fixnej dávke.

V štúdií GS-US-216-0114 bolo priemerné zvýšenie počtu CD4+ buniek od východiskového stavu v 48. týždni 213 buniek/mm³ a v 144. týždni 310 buniek/mm³ u pacientov užívajúcich atazanavir zosilnený kobicistátom a 219 buniek/mm³ v 48. týždni a 332 buniek/mm³ v 144. týždni u pacientov užívajúcich atazanavir zosilnený ritonavirom.

Rezistencia

Profil rezistencie EVOTAZU je riadený atazanavirom. Z dôvodu chýbajúcej antivírusovej aktivity, kobicistat nie je selektívny pre žiadne rezistentné mutácie HIV.

Atazanavir

V klinických skúšaníach s pacientmi predtým neliečenými antiretrovírusovou liečbou, ktorí boli liečení atazanavirom bez zosilnenia jeho účinku, je substitúcia I50L, niekedy v kombinácii so zmenou A71V, signálnou rezistentnou substitúciou atazanaviru. Stupne rezistencie na atazanavir sa pohybovali v rozsahu od 3,5- do 29-násobku bez existencie fenotypovej skríženej rezistencie na iné PI. Viac informácií si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku REYATAZ.

Atazanavir s kobicistatom

O vzniku rezistencie na atazanavir zosilnený kobicistatom sú dostupné obmedzené údaje.

V analýze jedincov so zlyhaním liečby, ktorí užívali atazanavir 300 mg podávaný súbežne s kobicistátom 150 mg v štúdií GS-US-216-0114 počas 144. týždňov sa hodnotili údaje genotypov spárovaných izolátov zo začiatku liečby a po zlyhaní liečby a boli dostupné pre všetkých 21 virologických zlyhaní v tejto skupine (6 %, 21/344). Z 21 jedincov sa u 3 vyvinula substitúcia

M184V spojená s rezistenciou na emtricitabín. U žiadneho jedinca nevznikla substitúcia K65R alebo K70E spojená s rezistenciou na tenofovir alebo žiadna primárna substitúcia spojená s rezistenciou na inhibitory proteázy. V skupine užívajúcej atazanavir 300 mg so súbežným podávaním s ritonavírom 100 mg boli hodnotené údaje genotypov dostupné pre všetkých 19 virologických zlyhaní (5 %, 19/348). Z 19 pacientov sa u 1 vyvinula substitúcia M184V spojená s rezistenciou na emtricitabín bez vzniku substitúcií spojených s rezistenciou na tenofovir alebo inhibitor proteázy.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 3 mesiacov až < 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg
Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s EVOTAZOM na liečbu infekcie HIV-1 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou vyššou ako 35 kg
Bezpečnosť a účinnosť atazanaviru s kobicistátom sa hodnotili v otvorenej štúdii fázy 2/3 GS-GS-216-0128 s virologicky suprimovanými pediatrickými pacientmi infikovanými HIV-1 vo veku 12 až < 18 rokov s východiskovým odhadovaným klírensom kreatinínu ≥ 90 ml/min. Štrnásť pacientov dostalo 300 mg atazanaviru jedenkrát denne so 150 mg kobicistátu jedenkrát denne podávanými so základným režimom, ktorý obsahoval dva NRTI.

Medián veku pacientov bol 14 rokov (rozsah: 12 až 17); medián telesnej hmotnosti pacientov bol 52,7 kg (rozsah: 46,5 až 63,3); 71 % bolo mužov; 57 % bolo Ázijčanov, 29 % bolo belochov a 14 % bolo černochoch. Na začiatku malo 13/14 pacientov plazmatickú hladinu HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a 1 osoba mala plazmatickú hladinu HIV-1 RNA = 50 kópií/ml.

U pacientov liečených atazanavirom+ kobicistátom bol medián východiskového počtu buniek CD4+ 770 buniek/mm³ (rozsah: 486 až 1 765) a CD4+% bolo 33 % (rozsah: 23 % až 45 %). V 48. týždni si 93 % (13/14) pacientov zachovalo HIV-1 RNA < 50 kópií/ml a medián zmeny z východiskovej hodnoty počtu buniek CD4+ bol -60 buniek/mm³ a CD4+% bolo -0,3 %. Traja zo 14 pacientov podstúpili analýzu na rezistenciu: 1 pacient nevykazoval rezistenciu na proteázu ani reverznú transkriptázu a u 2 chýbali údaje z dôvodu zlyhania analýzy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jedna tableta EVOTAZU je bioekvivalentná jednej kapsule atazanaviru (300 mg) plus jednej tablete kobicistátu (150 mg) po jednorazovom perorálnom podaní dávky s ľahkým jedlom u zdravých jedincov (n = 62).

Nasledovné vyjadrenia odrážajú farmakokinetické vlastnosti atazanaviru v kombinácii s kobicistátom alebo individuálnych zložiek EVOTAZU.

Absorpcia

V skúšaní, v ktorom boli jedinci infikovaní HIV (n = 22) poučení, aby užívali atazanavir 300 mg s kobicistátom 150 mg jedenkrát denne s jedlom, mali v rovnovážnom stave hodnoty atazanaviru $C_{\max}$ $3,9 \pm 1,9$ µg/ml, AUC_{τ} $46,1 \pm 26,2$ µg•hr/ml a C_{τ} (priemer $\pm$ SD) $0,80 \pm 0,72$ µg/ml. Hodnoty rovnovážneho stavu kobicistátu boli $C_{\max}$ $1,5 \pm 0,5$ µg/ml, AUC_{τ} $11,1 \pm 4,5$ µg•hr/ml a C_{τ} (priemer $\pm$ SD) $0,05 \pm 0,07$ µg/ml (n = 22).

Účinok jedla

Podanie jednorazovej dávky EVOTAZU s ľahkým jedlom (336 kcal, 5,1 g tuku, 9,3 g bielkovín) malo za následok 42 % zvýšenie $C_{\max}$ atazanaviru, 28 % zvýšenie AUC atazanaviru, 31 % zvýšenie $C_{\max}$ kobicistátu a 24 % zvýšenie AUC kobicistátu v porovnaní so stavom nalačno. Podanie jednorazovej dávky EVOTAZU s jedlom s vysokým obsahom tuku (1 038 kcal, 59 g tuku, 37 g bielkovín) malo za následok 14 % zníženie $C_{\max}$ atazanaviru bez zmeny AUC atazanaviru alebo expozícií kobicistátu ($C_{\max}$, AUC) v porovnaní so stavom nalačno. 24-hodinová koncentrácia atazanaviru po jedle s vysokým obsahom tuku sa zvýšila približne o 23 % v dôsledku oneskorenej absorpcie; medián $T_{\max}$

sa predĺžil z 2,0 na 3,5 hodiny. Po jedle s vysokým obsahom tuku sa C_{max} znížilo o 36 % a AUC o 25 % v porovnaní s ľahkým jedlom; ak sa avšak EVOTAZ podával s ľahkým jedlom aj s jedlom s vysokým obsahom tuku, 24-hodinová koncentrácia atazanaviru bola podobná. Na zlepšenie biologickej dostupnosti sa má EVOTAZ užívať s jedlom.

Distribúcia

Atazanavir

Atazanavir sa viaže približne z 86 % na ľudské bielkoviny v sére v rozsahu koncentrácie 100 až 10 000 ng/ml. Atazanavir sa viaže na kyslý alfa-1-glykoproteín (*alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) aj na albumín v podobnom rozsahu (89 % a 86 % pri 1 000 ng/ml, v uvedenom poradí). V štúdií s opakovanými dávkami s pacientmi infikovanými HIV, ktorým sa podával atazanavir 400 mg jedenkrát denne s ľahkým jedlom počas 12 týždňov bol atazanavir detekovaný v cerebrospinálnej tekutine a sperme.

Kobicistat

Kobicistat sa z 97 – 98 % viaže na ľudské bielkoviny v plazme a pomer priemernej koncentrácie lieku v plazme ku krvi bol 2.

Biotransformácia

Atazanavir

Štúdie s ľuďmi a štúdie *in vitro* využívajúce ľudské pečenné mikrozómy preukázali, že atazanavir sa metabolizuje hlavne izoenzýmom CYP3A4 na oxidačné metabolity. Metabolity sa potom vylučujú do žlče buď ako voľné alebo ako glukuronidové metabolity. Ďalšie menej významné metabolické dráhy pozostávajú z N-dealkylácie a hydrolýzy. Boli charakterizované dva menej významné metabolity atazanaviru v plazme. Žiaden z metabolitov nevykazoval *in vitro* antivírusovú aktivitu.

Kobicistat

Kobicistat sa metabolizuje prostredníctvom oxidácie sprostredkovanej enzýmom CYP3A (hlavný) a CYP2D6 (menej významný) a neprechádza glukuronidáciou. Po perorálnom podaní [14 C]kobicistatu bolo 99 % rádioaktivity v obeh v plazme vo forme nezmeneného kobicistatu. Nízke hladiny metabolitov sa pozorovali v moči a v stolici a neprispievajú k inhibičnej aktivite CYP3A kobicistatu.

Eliminácia

Atazanavir

Po jednorazovej dávke 400 mg [14 C]atazanaviru sa zistilo v stolici 79 % z celkovej rádioaktivity a v moči 13 %. Približne 20 % podanej dávky predstavovalo nezmenený liek v stolici a 7 % v moči. Priemerné vylučovanie nezmeneného lieku močom bolo 7 % po 2-týždňovom podávaní 800 mg jedenkrát denne. U dospelých pacientov infikovaných HIV (n = 33, kombinované štúdie) bol priemerný polčas v rozsahu dávkovacieho intervalu atazanaviru 12 hodín v rovnovážnom stave po dávke 300 mg denne s ritonavírom 100 mg jedenkrát denne s ľahkým jedlom.

Kobicistat

Po perorálnom podaní [14 C]kobicistatu sa 86 % z dávky zistilo v stolici a 8,2 % v moči. Medián terminálneho plazmatického polčasu kobicistatu po podaní kobicistatu je približne 3-4 hodiny.

Linearita/nelinearita

Atazanavir

Atazanavir preukázal nelineárnu farmakokinetiku s hodnotami AUC a C_{max} vyššími než od dávky úmerné zvýšenia v rozsahu dávok 200 mg až 800 mg jedenkrát denne.

Kobicistat

Expozície kobicistatu sú nelineárne a vyššie než od dávky úmerné v rozsahu 50 mg až 400 mg, v súlade s mechanizmom účinku inhibície CYP3A.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Atazanavir

Renálne vylučovanie nezmeneného atazanaviru u zdravých jedincov bolo približne 7 % podanej dávky. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje pre atazanavir v kombinácii s kobicistatom u pacientov s nedostatočnosťou obličiek. Atazanavir sa skúmal u dospelých pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (n = 20) vrátane hemodialyzovaných pacientov, pri opakovanom podávaní dávok 400 mg jedenkrát denne. Hoci sa v tejto štúdii vyskytli určité obmedzenia (napr. neskúmali sa koncentrácie voľného lieku), výsledky naznačujú, že farmakokinetické parametre atazanaviru sa znížia o 30 % až 50 % u pacientov podstupujúcich hemodialýzu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Mechanizmus tohto zníženia nie je známy (pozri časti 4.2 a 4.4.).

Kobicistat

Štúdia farmakokinetiky kobicistátu sa vykonala s jedincami neinfikovanými HIV-1 s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu nižší než 30 ml/min). Žiadne významné rozdiely farmakokinetiky kobicistátu sa nepozorovali medzi jedincami s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými jedincami, zhodný nízky renálny klírens kobicistátu.

Porucha funkcie pečene

Atazanavir

Atazanavir sa primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou. Účinky poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku atazanaviru podaného s kobicistatom sa neskúmali. Očakávajú sa zvýšené koncentrácie atazanaviru podaného s kobicistatom u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.4.).

Kobicistat

Kobicistat sa primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou. Štúdia farmakokinetiky kobicistátu sa vykonala s jedincami neinfikovanými HIV-1 so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh triedy B). Klinicky významné rozdiely farmakokinetiky kobicistátu sa medzi jedincami so stredne ťažkou poruchou funkcie a zdravými jedincami nepozorovali. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Child-Pugh triedy C) na farmakokinetiku kobicistátu sa neskúmal.

Starší pacienti

Farmakokinetika atazanaviru a kobicistátu, samotných alebo v kombinácii sa nehodnotila v populácii starších pacientov (vek 65 rokov a starší).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku 3 mesiacov až < 12 rokov

U pediatrických pacientov vo veku 3 mesiacov až < 12 rokov, nie sú dostupné údaje o farmakokinetike atazanaviru a kobicistátu v kombinácii.

Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov a s telesnou hmotnosťou vyššou ako 35 kg

Pediatrickí pacienti vo veku 12 až < 18 rokov, ktorí dostali atazanavir zosilnený kobicistátom (n = 14) v štúdii GS-US-216-0128, mali vyššie expozície atazanaviru a kobicistátu (AUC_{0-24h} , C_{max} a C_{trough}) (24 % až 180 %) ako dospelí; tieto zvýšenia sa však nepovažovali za klinicky významné, pretože bezpečnostné profily boli u dospelých a pediatrických pacientov podobné.

Pohlavie

Pre atazanavir alebo kobicistat sa neidentifikovali žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v súvislosti s pohlavím.

Rasa

Pre atazanavir alebo kobicistat sa neidentifikovali žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely v súvislosti s etnickou príslušnosťou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 3-mesačnej štúdii toxicity s perorálnou kombináciou atazanaviru a kobicistatu na potkanoch neboli žiadne očividné toxikologické interakcie, pretože sa nepozorovali žiadne aditívne ani synergické toxicity. Pri porovnaní s profilmi jednotlivých liečiv možno všetky nálezy pripisovať buď atazanaviru alebo kobicistatu.

Vo farmakologickej štúdii na králikoch *ex vivo* boli izolované srdcia vystavené účinku atazanaviru, kobicistatu alebo atazanaviru a kobicistatu v kombinácii. Každé jednotlivé liečivo vyvolalo účinky na kontraktilitu ľavej komory a predĺženie PR intervalu pri koncentráciách minimálne 35-násobne vyšších než sú voľné koncentrácie atazanaviru a kobicistatu $C_{\max}$ pri odporúčanej dávky pre ľudí (recommended human dose, RHD). Pri podávaní v kombinácii sa nepozorovali žiadne jasné aditívne ani synergické kardiovaskulárne účinky pri koncentráciách atazanaviru a kobicistatu minimálne 2-násobne vyšších než sú voľné koncentrácie atazanaviru a kobicistatu $C_{\max}$ pri RHD.

Nasledovné vyjadrenia odrážajú výsledky predklinickej bezpečnosti jednotlivých liečiv EVOTAZU.

Atazanavir

V štúdiách toxicity s opakovaným podávaním dávok vykonaných na myšiach, potkanoch a psoch sa nálezy súvisiace s atazanavirom vo všeobecnosti viazali na pečeň a zahŕňali celkovo minimálne až mierne zvýšenie bilirubínu v sére a pečeňových enzýmov, hepatocelulárnu vakuolizáciu a hypertrofiu a iba u samičiek myši hepatálnu nekrózu jednotlivých buniek. Systémové expozície atazanaviru u myši (samce), potkanov a psov pri dávkach spájaných s hepatálnymi zmenami boli prinajmenšom rovnaké ako tie, ktoré sa pozorovali u ľudí pri dávkach 400 mg jedenkrát denne. Expozícia atazanaviru predstavovala u samičiek myši po dávke spôsobujúcej nekrózu jednotlivých buniek 12-násobok expozície u ľudí po dávke 400 mg jedenkrát denne. Sérový cholesterol a glukóza sa minimálne až mierne zvýšili u potkanov, no nie u myši alebo psov.

Počas štúdií *in vitro* boli draslíkové kanály klonovaných ľudských kardiocytov (hERG) inhibované o 15 % pri koncentrácii (30 μ M) atazanaviru zodpovedajúcej 30-násobku koncentrácie voľného lieku pri $C_{\max}$ u ľudí. Podobne koncentrácie atazanaviru zvýšili o 13 % trvanie akčného potenciálu (action potential duration, ADP₉₀) v štúdii s Purkyňovými vláknami u králikov. Elektrokardiografické zmeny (sínusová bradykardia, predĺženie PR intervalu, predĺženie QT intervalu a predĺženie QRS komplexu) sa pozorovali len v prvých 2-týždňoch štúdie perorálnej toxicity vykonanej na psoch. Následné 9-mesačné štúdie toxicity po perorálnom podávaní na psoch nepreukázali elektrokardiografické zmeny súvisiace s liečbou. Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy. Potenciálne účinky tohto lieku na srdce nie je možné u ľudí vylúčiť (pozri časti 4.4 a 4.8.). Možnosť predĺženia PR intervalu sa má zohľadniť v prípadoch predávkovania (pozri časť 4.9).

V štúdii fertility a skorého embryonálneho vývoja na potkanoch atazanavir menil estrálny cyklus bez vplyvu na párenie alebo fertilitu. U potkanov alebo králikov sa pri dávkach toxických pre matku nepozorovali žiadne teratogénne účinky. V štúdii definitívneho embryonálneho vývoja sa u gravidných králikov pozorovali u mŕtvych alebo skonávajúcich samičiek veľké lézie na žalúdku a črevách pri dávkach 2 až 4-násobne prevyšujúcich najvyššiu podanú dávku u matky. Pri hodnotení prenatalného a postnatalného vývoja potkanov, atazanavir spôsoboval prechodné zníženie telesnej hmotnosti mláďat pri dávke toxickkej pre matku. Systémová expozícia atazanaviru pri dávkach, ktoré boli toxické pre matku, bola rovnaká alebo o niečo vyššia ako tá, ktorá sa pozorovala u ľudí, ktorým sa podávala dávka 400 mg jedenkrát denne.

Atazanavir bol negatívny v Amesovom teste reverznej mutácie, ale indukoval chromozomálne aberácie *in vitro* ako pri absencii, tak aj v prítomnosti metabolickej aktivácie. V štúdiách *in vivo* na potkanoch atazanavir neindukoval mikrojadrá v kostnej dreni, poškodenie DNA v dvanástniku (stanovenie komét) alebo neplánovanú reparáciu DNA v pečeni pri plazmatických a tkanivových koncentráciách prevyšujúcich koncentrácie, ktoré boli klastogénne *in vitro*.

V dlhodobých štúdiách karcinogenity atazanaviru na myšiach a potkanoch sa pozoroval zvýšený výskyt benígnych pečenevých adenómov iba u samičiek myší. Zvýšený výskyt benígnych pečenevých adenómov u samičiek myší bol pravdepodobne sekundárnym následkom cytotoxických pečenevých zmien prejavujúcich sa ako nekróza jednotlivých buniek a tento nález je považovaný za irelevantný u ľudí v určených terapeutických expozíciách. U samcov myší a u potkanov sa nezistili žiadne karcinogénne nálezy.

Atazanavir zvyšoval zákal hovädzej rohovky v štúdiu *in vitro* okulárnej dráždivosti, čo poukazuje na to, že pri priamom kontakte s okom môže podráždiť oči.

Kobicistat

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách vývojovej toxicity sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky u potkanov a králikov. U potkanov sa pri dávke, ktorá viedla k významnej toxicite matky vyskytli zmeny osifikácie v chrbtici a sterne plodov.

Ex vivo štúdie na králikoch a *in vivo* štúdie na psoch naznačujú, že kobicistat má nízky potenciál pre predĺženie intervalu QT a môže mierne predlžovať interval PR a znižovať funkciu ľavej komory pri priemerných koncentráciách minimálne 10-násobne vyšších, než je expozícia u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg denne.

Dlhodobé štúdie karcinogenity s kobicistatom na potkanoch neodhalili karcinogénny potenciál špecifický pre tento druh, ktorý sa preto považuje ako nevýznamný pre ľudí. Dlhodobé štúdie karcinogenity na myšiach nepreukázali žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická (E460(i))
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
sodná soľ karboxymetylškrobu
krospovidón (E1202)
kyselina stearová (E570)
magnéziumstearát (E470b)
hydroxypropylcelulóza (E463)
oxid kremičitý (E551)

Filmový obal

hypromelóza (hydroxypropylmetylcelulóza, E464)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E553b)
triacetín (E1518)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška s polyetylénom s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi. Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet a vysúšadlo so silicovým gélom.

Dostupné sú nasledovné veľkosti balení: vonkajšia škatuľka obsahujúca 1 fľašku s 30 filmom obalenými tabletami a vonkajšia škatuľka s obsahom 90 (3 fľašky s 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/15/1025/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. marca 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**TEXT VONKAJŠEJ ŠKATULKY A ŠTÍTKU FEAŠKY****1. NÁZOV LIEKU**

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmom obalené tablety
atazanavir/kobicistat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu) a 150 mg kobicistatu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet.
90 (3 fľašky po 30) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1025/001 30 filmom obalených tabliet
EU/1/15/1025/002 90 (3 fľašky po 30) filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

evotaz

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmom obalené tablety atazanavir/kobicistat

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je EVOTAZ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EVOTAZ
3. Ako užívať EVOTAZ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EVOTAZ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EVOTAZ a na čo sa používa

EVOTAZ obsahuje dve liečivá:

- **atazanavir, je antivírusový (alebo antiretrovírusový) liek.** Je jedným zo skupiny liekov nazývaných *inhibitory proteáz*. Tieto lieky kontrolujú infekciu spôsobenú vírusom ľudskej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus, HIV) zastavením tvorby bielkoviny, ktorú HIV potrebuje na svoje rozmnožovanie. Účinkujú tak, že znižujú množstvo HIV vo vašom tele a vedú k posilneniu vášho imunitného systému. Takýmto spôsobom atazanavir znižuje riziko rozvoja ochorenia súvisiacich s infekciou HIV.
- **kobicistat, posilňovač (na zlepšenie farmakokinetiky) pomáha zlepšiť účinky atazanaviru.** Kobicistat priamo nelieči HIV, ale posilňuje hladiny atazanaviru v krvi. Robí to spomaľovaním rozpadu atazanaviru, ktorý sa môže dlhšie udržať v tele.

EVOTAZ môžu používať dospelí a dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou minimálne 35 kg), ktorí sú infikovaní HIV, vírusom, ktorý zapríčiňuje syndróm získanej imunodeficiencie (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS). Používa sa v kombinácii s inými anti-HIV liekmi, ktoré pomáhajú kontrolovať infekciu HIV. Váš lekár s vami prekonzultuje, ktorá kombinácia týchto liekov s EVOTAZOM je pre vás najlepšia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete EVOTAZ

Neužívajte EVOTAZ

- **ak ste alergický** na atazanavir, kobicistat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- **ak máte stredne ťažké až ťažké problémy s pečeňou**
- **ak užívate niektorý z týchto liekov:** pozrite tiež *Iné lieky a EVOTAZ*
rifampicín (antibiotikum používané na liečbu tuberkulózy)
 - karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (používané na zabránenie záchvatov)
 - apalutamid, enkorafenib, ivosidenib (používané na liečbu rakoviny)

- astemizol alebo terfenadín (často používané na liečbu alergických príznakov, tieto lieky môžu byť dostupné bez lekárskeho predpisu); cisaprid (používaný na liečbu žalúdočného refluxu, niekedy nazývaného pálenie záhy); pimoqid (používaný na liečbu schizofrénie); amiodarón, dronedarón, chinidín, lidokaín (injekčný) alebo bepridil (používaný na úpravu srdcového rytmu); ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, ergometrín a metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy); a alfuzosín (používaný na liečbu zväčšenej prostaty)
- kvetiapín (používaný sa na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy); lurazidón (používa sa na liečbu schizofrénie)
- lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný prípravok)
- triazolam a perorálny (užívaný ústami) midazolam (používané na zlepšenie spánku a/alebo zmiernenie úzkosti)
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (používajú sa na zníženie cholesterolu v krvi)
- avanafil (používaný na liečbu poruchy erekcie)
- kolchicín (používaný na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou
- dabigatran a tikagrelor (používané na prevenciu a na zníženie tvorby krvných zrazenín)
- lieky obsahujúce grazoprevir vrátane kombinácie fixnej dávky elbasviru/grazopreviru a kombinácie fixnej dávky glekapreviru/pibrentasviru (používa sa na liečbu infekcie chronickej hepatitídy C)

Neužívajte sildenafil s EVOTAZOM, ak sildenafil užívate na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (zvýšený tlak krvi v pľúcnych tepnách). Sildenafil sa používa aj na liečbu poruchy erekcie. Ak používate sildenafil na liečbu poruchy erekcie, povedzte to svojmu lekárovi.

Ak sa vás niektoré z uvedeného týka, povedzte to okamžite svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Niektorí ľudia budú potrebovať špeciálnu starostlivosť pred alebo počas užívania EVOTAZU. Predtým, ako začnete užívať EVOTAZ, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

EVOTAZ nevylieči infekciu HIV. Naďalej sa u vás môžu rozvíjať infekcie alebo iné ochorenia súvisiace s infekciou HIV.

Ubezpečte sa, že váš lekár vie:

- ak máte problémy s pečeňou
- ak sa u vás vyvinú prejavy alebo príznaky žľzníkových kameňov (bolesť na pravej strane). Žľzníkové kamene sa hlásili u pacientov užívajúcich atazanavir, zložku EVOTAZU.
- ak máte hemofiliu typu A alebo B. Môžete spozorovať zvýšené krvácanie.
- ak máte problémy s obličkami alebo je u vás potrebná hemodialýza. U pacientov užívajúcich atazanavir, zložka EVOTAZU, sa hlásili obličkové kamene. Ak sa u vás vyvinú prejavy alebo príznaky obličkových kameňov (bolesť v boku, krv v moči, bolesť pri močení), informujte okamžite svojho lekára.
- ak užívate perorálnu antikoncepciu ("**Tabletky**") na zabránenie otehotnenia. Ak v súčasnosti užívate perorálnu antikoncepciu alebo používate antikoncepcné náplasti na zabránenie otehotnenia, máte používať doplnkový alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm)

U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV (AIDS) a pridruženou (oportúnnou) infekciou v minulosti sa v krátkom čase po začatí liečby proti HIV môžu vyskytnúť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede tela, ktorá telu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez akýchkoľvek jasných príznakov. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie, informujte okamžite svojho lekára. Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, sa môžu okrem oportúnnych infekcií objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie (búšenie

srdca), tremor (trasenie) alebo hyperaktivitu, informujte o tom bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú protívirusovú liečbu, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť okrem iného dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

Hyperbilirubinémia (zvýšená hladina bilirubínu v krvi) sa vyskytla u pacientov užívajúcich EVOTAZ. Tieto príznaky môžu spôsobiť mierne zožltnutie kože alebo očí. Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, informujte svojho lekára.

Závažné kožné vyrážky vrátane Stevensov-Johnsonovho syndrómu sa môžu vyvinúť u pacientov užívajúcich EVOTAZ. Ak sa u vás objaví vyrážka, okamžite informujte svojho lekára.

EVOTAZ môže ovplyvniť správnu činnosť vašich obličiek.

Ak si všimnete zmenu vášho srdcového tepu (zmenu srdcového rytmu), informujte svojho lekára.

Deti

Nedávajte tento liek deťom vo veku do 12 rokov alebo tým, ktorých telesná hmotnosť je nižšia ako 35 kg, pretože používanie EVOTAZU sa v tejto populácii neskúmalo.

Iné lieky a EVOTAZ

Nesmiete užívať EVOTAZ s určitými liekmi. Tieto lieky sú uvedené na začiatku časti 2 pod názvom Neužívajte EVOTAZ.

Niektoré lieky sa nemôžu užívať spolu s EVOTAZOM alebo pri užívaní s EVOTAZOM môže byť potrebná zmena ich spôsobu podávania. Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Osobitne dôležité je spomenúť nasledovné lieky:

- lieky obsahujúce ritonavir alebo kobicistat (liečivá na zosilnenie)
- iné lieky na liečbu infekcie HIV (napr. indinavir, didanozín, tenofovir-dizoproxil, tenofovir-alafenamid, efavirenz, etravirín, nevirapín a maravirok)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (používané na liečbu hepatitídy C)
- sildenafil, vardenafil a tadalafil (používané u mužov na liečbu impotencie [poruchy erekcie])
- ak užívate perorálnu antikoncepciu („Tabletky“), Máte tiež používať ďalší alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm).
- akékoľvek lieky používané na liečbu ochorení vzťahujúcich sa na žalúdočnú kyselinu („pálenie záhy“) (napr. antacidá, H₂-blokátory, ako je famotidín a inhibítory protónovej pumpy, ako je omeprazol)
- dizopyramid, flekainid, mexiletín, propafenón, digoxín, bosentan, amlodipín, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil, diltiazem, metoprolol a timolol (lieky znižujúce krvný tlak, spomaľujúce srdcovú frekvenciu alebo upravujúce srdcový rytmus)
- atorvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín a rosuvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi)
- salmeterol (používaný na liečbu astmy)
- cyklosporín, takrolimus a sirolimus (lieky na zníženie účinkov imunitného systému tela)
- určité antibiotiká (rifabutín, klaritromycín)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a flukonazol (fungicída, proti hubám)
- metformín (používaný na liečbu cukrovky 2. typu)

- warfarín, apixaban, edoxaban, klopido­grel a riva­roxaban (používané na zníženie vzniku krvných zrazenín)
- irinotekan, dasatinib, nilotinib, vinblastín a vinkristín (používané na liečbu onkologických ochorení)
- trazodón (používaný na liečbu depresie)
- perfenazín, risperidón, tioridazín, midazolam (podávaný vo forme injekcie), buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam a zolpidém (používané na liečbu ochorení nervového systému)
- buprenorfin (používaný na liečbu opioidnej závislosti a bolesti)
- elagolix (používaný na liečbu bolesti pri endometrióze)
- fostamatinib (používaný na liečbu dospelých s nízkym počtom krvných doštičiek)

Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi povedali, ak užívate: kortikosteroidy vrátane dexametazónu, betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čreva, zápalových ochorení očí, kĺbov a svalov a iných zápalových stavov. Ak sa nemôžu použiť alternatívy, liek sa má použiť len po lekárskom posúdení a lekár vás musí pozorne sledovať z hľadiska vedľajších účinkov kortikosteroidov.

Tehotenstvo a dojčenie

EVOTAZ sa nemá používať počas tehotenstva, pretože hladiny lieku vo vašej krvi sa môžu znížiť počas tehotenstva a už nemusia byť dostatočne vysoké na kontrolu HIV. Váš lekár vám môže predpísať iné lieky, ak počas užívania EVOTAZU otehotníte.

Atazanavir, zložka EVOTAZU, sa vylučuje do materského mlieka u ľudí. Nie je známe, či sa kobicistát, ďalšia zložka EVOTAZU, vylučuje do materského mlieka u ľudí, no u zvierat je potvrdené, že sa do mlieka vylučuje. Počas užívania EVOTAZU nesmú pacientky dojčiť.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte** so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektorí pacienti hlásili pri užívaní atazanaviru alebo kobicistatu, liečivá EVOTAZU, závrat. Ak pociťujete závrat alebo točenie hlavy, nevedzte vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje a kontaktujte okamžite svojho lekára.

3. Ako užívať EVOTAZ

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára. Tento spôsob vám zaručí, že liek je plne účinný, a že sa u vás znižuje riziko rozvoja odolnosti HIV vírusu na liečbu.

Odporúčaná dávka EVOTAZU pre dospelých a dospelievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 35 kg) je jedna tableta denne užívaná ústami a s jedlom, v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Tablety majú zlú chuť, preto tabletu užite celú; tablety nedrvtte ani nežujte. Toto vám pomôže zaručiť, že ste prijali úplnú dávku.

Ak užijete viac EVOTAZU, ako máte

Ak náhodne užijete viac EVOTAZU, ako vám lekár odporučil, okamžite požiadajte o radu svojho lekára alebo najbližšiu nemocnicu.

Ak zabudnete užiť EVOTAZ

Ak vynecháte dávku EVOTAZU do 12 hodín alebo kratšie, užite ju okamžite s jedlom a potom nasledujúcu plánovanú dávku užite vo zvyčajnom čase. Ak vynecháte dávku a je to dlhšie ako 12 hodín od času, kedy ste mali užiť EVOTAZ, neužívajte vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase. Nasledujúcu dávku nezdvojnásobujte. Je dôležité, aby ste nevynechávali žiadne dávky EVOTAZU ani vašich iných liekov proti HIV.

Ak prestanete užívať EVOTAZ

EVOTAZ neprestaňte užívať skôr, ako sa o tom poradíte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete čokoľvek nezvyčajné týkajúce sa vášho zdravia.

Pri užívaní EVOTAZU sa môžu vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- nevoľnosť

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- zvýšené hladiny bilirubínu v krvi
- vracanie, hnačka, bolesť brucha alebo nevoľnosť, porucha trávenia, nafúknuté alebo zväčšené brucho (abdomen), vetry (flatulencia)
- bolesť hlavy, závrat
- extrémna vyčerpanosť
- zvýšená chuť do jedla, porucha vnímania chuti, sucho v ústach
- problémy so spánkom, nezvyčajné sny, ospalosť
- vyrážka

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- život ohrožujúci nepravidelný srdcový tep (torsade de pointes)
- alergická reakcia (hypersenzitivita)
- zápal pečene
- zápal podžalúdkovej žľazy, zápal žalúdka
- alergické reakcie vrátane vyrážky, vysokej teploty, zvýšených hladín pečeňových enzýmov zistených v krvných testoch, zvýšenie určitého typu bielych krviniek [eozinofília], a/alebo zväčšené lymfatické uzliny) (pozri časť 2)
- závažný opuch kože a iných tkanív, najčastejšie pier alebo očí
- mdloba, vysoký krvný tlak
- bolesť na hrudníku, celkový pocit ochorenia, horúčka
- skrátené dýchanie (dýchavičnosť)
- tvorba obličkových kameňov, zápal obličiek, krv v moči, nadbytok bielkovín v moči, zvýšená frekvencia močenia, chronické ochorenie obličiek (ako dobre vaše obličky pracujú)
- žlčové kamene
- zmenšovanie svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov
- zväčšenie prs u mužov
- depresia, úzkosť, porucha spánku
- nezvyčajná únava alebo slabosť
- strata chuti do jedla, strata telesnej hmotnosti, nárast telesnej hmotnosti
- dezorientácia, strata pamäti
- necitlivosť, slabosť, pálenie alebo bolesť v rukách a nohách

- vredy a opary v ústach
- svrbivá vyrážka, nezvyčajná strata vlasov alebo rednutie, svrbenie

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- alergické reakcie vrátane závažnej kožnej vyrážky, vysokej teploty a zväčšených lymfatických uzlín (Stevensov Johnsonov syndróm) (pozri časť 2).
- rýchly alebo nepravidelný srdcový tep (predĺženie QTc intervalu)
- zväčšenie pečene a sleziny
- zápal žľáz
- bolesť obličiek
- opuch
- viditeľné nahromadenie tekutiny pod kožou, kožná vyrážka, rozšírenie krvných ciev
- nezvyčajný spôsob chodenia
- svalová bolesť, svalová citlivosť alebo slabosť nespôsobené cvičením

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov (tukov) a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EVOTAZ

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EVOTAZ obsahuje

- Liečivá sú atazanavir a kobicistat. Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg atazanaviru (vo forme sulfátu) a 150 mg kobicistatu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety – celulóza, mikrokryštalická (E460(i)), sodná soľ kroskarmelózy (E468), sodná soľ karboxymetylškrobu, kros повідón (E1202), kyselina stearová (E570), magnéziumstearát (E470b), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid kremičitý (E551)
Filmový obal - hypromelóza (hydroxypropylmetylcelulóza, E464), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b), triacetín (E1518), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá EVOTAZ a obsah balenia

Filmom obalené tablety EVOTAZU sú ružové, oválne, obojstranne vypuklé s rozmermi približne 19 mm x 10,4 mm, s vyrazeným "3641" na jednej strane a na druhej strane je tableta hladká.

EVOTAZ filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách s 30 tabletami. Dostupné sú nasledovné veľkosti balení: vonkajšia škatuľka obsahujúca 1 fľašku s 30 filmom obalenými tabletami a vonkajšia škatuľka s obsahom 90 (3 fľašky s 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť vo vašej krajine uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.