

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje atazanavirjev sulfat v količini, ki ustreza 300 mg atazanavirja, in 150 mg kobicistata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rožnata, ovalna, obojestransko izbočena, filmsko obložena tableta, velika približno 19 mm x 10,4 mm, z oznako "3641" na eni in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EVOTAZ je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov (starih 12 let in starejših, s telesno maso najmanj 35 kg), okuženih z virusom HIV-1, brez znanih mutacij, povezanih z odpornostjo proti atazanavirju (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila EVOTAZ za odrasle in mladostnike (stare 12 let in starejše, s telesno maso najmanj 35 kg) je ena tableta enkrat na dan. Bolnik jo vzame peroralno skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Nasvet v primeru izpuščenih odmerkov

Če je bolnik pozabil vzeti predpisani odmerek zdravila EVOTAZ ob običajnem času in od tega še ni minilo več kot 12 ur, mora pozabljeni odmerek zdravila EVOTAZ vzeti skupaj s hrano takoj, ko je to mogoče. Če pa je bolnik pozabil vzeti odmerek zdravila EVOTAZ ob običajnem času in je od tega minilo že več kot 12 ur, pozabljenega odmerka ne sme vzeti. Nadaljevati mora le z jemanjem zdravila ob običajnem času.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebni previdnostni ukrepi niso potrebni in odmerka zdravila EVOTAZ ni treba posebej prilagajati, saj je izločanje kobicistata in atazanavirja preko ledvic zelo omejeno.

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila EVOTAZ ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Dokazano je bilo, da kobicistat zmanjša ocenjeni kreatininski očistek, kar je posledica zaviranja tubulne sekrecije kreatinina brez vpliva na dejansko ledvično glomerulno funkcijo. Zdravljenja z

zdravilom EVOTAZ se ne sme uvesti pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 70 ml/min, če je odmerek kateregakoli sočasno uporabljenega zdravila (npr. emtricitabin, lamivudin, dizoproksiltenofovirat ali adefovir) treba prilagoditi na osnovi kreatininskega očistka (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Farmakokinetični podatki o uporabi zdravila EVOTAZ pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo.

Atazanavir in kobicistat se presnavljata v jetrih. Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) okvaro jeter je treba atazanavir uporabljati previdno, pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) do hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter pa se atazanavirja ne sme uporabljati. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka kobicistata ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabe kobicistata niso raziskovali, zato njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravilo EVOTAZ uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter se zdravila EVOTAZ ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Otroci od rojstva do starosti 3 mesece

Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 3 mesecev, zaradi varnostnih zadržkov, še posebej ob upoštevanju možnega tveganja za razvoj ikterusa možganskih jeter, povezanega z atazanavirjem.

Otroci, stari od 3 mesece do < 12 let, ali s telesno maso < 35 kg

Varnost in učinkovitost zdravila EVOTAZ pri otrocih, mlajših od 12 let, ali s telesno maso, manjšo od 35 kg, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Nosečnost in poporodno obdobje

Pri zdravljenju z zdravilom EVOTAZ med nosečnostjo je izpostavljenost atazanavirju zmanjšana, zato se zdravljenja z zdravilom EVOTAZ med nosečnostjo ne sme uvesti. Ženskam, ki zanosijo v času zdravljenja z zdravilom EVOTAZ, je treba zdravljenje nadomestiti z drugim zdravilom (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Način uporabe

Bolnik mora zdravilo EVOTAZ jemati peroralno skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2). Filmsko obloženo tableto je treba pogoltniti celo. Tablete se ne sme žvečiti, lomiti, rezati ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z zdravili, ki so močni induktorji izooblike CYP3A4 citokroma P450, zaradi možne izgube terapevtskega učinka in razvoja morebitne odpornosti (glejte poglavje 4.5); sočasna uporaba je med drugim kontraindicirana z naslednjimi zdravili:

- karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (antiepileptiki).
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (zdravilo rastlinskega izvora).
- rifampicin (zdravilo za zdravljenje okužb z mikobakterijami).
- apalutamid, enkorafenib, ivozidenib (zdravila z delovanjem na novotvorbe).

Sočasna uporaba z naslednjimi zdravili zaradi možnega pojava resnih in/ali smrtno nevarnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5); sočasna uporaba je med drugim kontraindicirana z naslednjimi zdravili:

- kolhicin, če se ga uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (zdravilo za zdravljenje protina) (glejte poglavje 4.5).

- sildenafil, če se ga uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za sočasno zdravljenje erektilne disfunkcije glejte poglavji 4.5 in 4.4) in avanafil (zaviralca PDE5).
- dabigatran (antikoagulant).
- simvastatin in lovastatin (zaviralca reduktaze HMG-CoA) (glejte poglavje 4.5).
- lomitapid (zdravilo za spreminjanje ravni lipidov).
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (uporabljamo jih za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C) (glejte poglavje 4.5).
- fiksna kombinacija glekaprevir/pibrentasvir (glejte poglavje 4.5).
- substrati za CYP3A4 ali UGT1A1 izoobliko UDP-glukuroniltransferaze, ki imajo ozko terapevtsko okno; sočasna uporaba je med drugim kontraindicirana z naslednjimi zdravili:
 - alfuzosin (antagonist adrenergičnih receptorjev-alfa-1).
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin in lidokain za sistemsko uporabo (antiaritmiki/zdravila za zdravljenje angine pectoris).
 - astemizol in terfenadin (antihistaminika).
 - cisaprid (prokinetik).
 - derivati ergot alkaloidov (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin in metilergonovin).
 - pimozid, kvetiapin in lurasidon (antipsihotiki/nevroleptiki) (glejte poglavje 4.5)
 - ticagrelor (zaviralec agregacije trombocitov).
 - triazolam in peroralno uporabljen midazolam (sedativi/hipnotiki) (za opozorilo glede parenteralne uporabe midazolama glejte poglavje 4.5).

Zmerna do huda okvara jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izbira zdravila EVOTAZ pri bolnikih mora temeljiti na osnovi testiranja odpornosti virusa in anamneze predhodnega zdravljenja pri vsakem posameznem bolniku (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost

Pri zdravljenju z atazanavirjem/kobicistatom v odmerku 300/150 mg v obdobju drugega in tretjega trimesečja nosečnosti se je pokazalo, da je izpostavljenost atazanavirju zmanjšana. Vrednosti kobicistata se znižajo in lahko ne zagotavljajo želenega učinka. Znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju lahko privede do virološke odpovedi in povečanega tveganja za prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenja z zdravilom EVOTAZ med nosečnostjo ne sme uvesti. Ženskam, ki zanosijo v času zdravljenja z zdravilom EVOTAZ, je treba zdravljenje nadomestiti z drugim zdravilom (glejte poglavji 4.2 in 4.6).

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je uporaba zdravila EVOTAZ kontraindicirana. Pri bolnikih z blago okvaro jeter je treba zdravilo EVOTAZ uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Atazanavir

Atazanavir se primarno presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z okvaro jeter so opažali zvišanje njegovih koncentracij v plazmi (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Varnost in učinkovitost atazanavirja pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter nista bili dokazani. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za pojav resnih in potencialno smrtnih neželenih učinkov za jetra (glejte poglavje 4.8). V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C je treba upoštevati tudi povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil.

Pri bolnikih s predhodnimi okvarami delovanja jeter ali bolnikih s kroničnim aktivnim hepatitisom so okvare jeter med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogostejše, zato je takšne bolnike

treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če se pri takšnih bolnikih pojavijo znaki poslabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Kobicistat

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporabe kobicistata niso raziskovali.

Okvara ledvic

Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, uporaba zdravila EVOTAZ ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Učinki na ocenjeni kreatininski očistek

Dokazano je bilo, da kobicistat zmanjša ocenjeni kreatininski očistek, kar je posledica zaviranja tubulne sekrecije kreatinina. Ta učinek na koncentracije kreatinina v serumu, ki privede do zmanjšanja ocenjenega kreatininskega očistka, je treba upoštevati, če se zdravilo EVOTAZ predpisuje bolnikom, pri katerih se vrednost ocenjenega kreatininskega očistka uporablja za usmerjanje kliničnega zdravljenja, vključno s prilagajanjem odmerkov sočasno uporabljenih zdravil. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Zdravljenja z zdravilom EVOTAZ se ne sme uvesti pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 70 ml/min, če je treba odmerek enega ali več sočasno uporabljenih zdravil (npr. emtricitabin, lamivudin, dizoprosiltenofovirat ali adefovir) prilagoditi na osnovi vrednosti kreatininskega očistka (glejte poglavji 4.2, 4.8 in 5.2).

Ker se atazanavir in kobicistat močno vežeta na plazemske proteine je malo verjetno, da bi se v večji meri odstranila s hemodializo ali peritonealno dializo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti, če je sočasna uporaba dizoprosiltenofovira in kobicistata morda povezana z večjim tveganjem za pojav neželenih učinkov za ledvice v primerjavi s shemami zdravljenja, ki vključujejo dizoprosiltenofovirat brez kobicistata.

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z atazanavirjem, sestavino zdravila EVOTAZ, so v kliničnih študijah poročali o od odmerka odvisnem asimptomatskem podaljšanju intervala PR. Pri uporabi zdravil, ki povzročajo podaljšanje intervala PR, je potrebna previdnost. Pri bolnikih z obstoječimi motnjami prevajanja (atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali kompleksni kračni blok) je treba zdravilo EVOTAZ uporabljati previdno in le, če korist odtehta tveganje (glejte poglavje 5.1). Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila EVOTAZ skupaj z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, in/ali bolnikih z že obstoječimi dejavniki tveganja (bradikardija, prirojeno podaljšanje intervala QT, neravnovesje elektrolitov (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Bolniki s hemofilijo

Pri bolnikih s hemofilijo A ali B, ki so se zdravili z zaviralci proteaz, so poročali o pogostejših krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so prejeli dodaten faktor VIII. Pri več kot polovici sporočenih primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali oziroma ga znova uvedli, če je bilo prekinjeno. Domnevno gre za vzročno povezavo, vendar pa mehanizem delovanja ni bil pojasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba opozoriti na možnost pogostejših krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

V kliničnih študijah so ugotovili, da atazanavir povzroča dislipidemijo v manjši meri kot primerjalna zdravila.

Hiperbilirubinemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, se je pojavilo reverzibilno zvišanje indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina, kar je povezano z zaviranjem UDP-glukuronoziltransferaze (UGT) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom EVOTAZ, pojavi zvišanje vrednosti jetrnih aminotransferaz, ki jih spremlja zvišanje vrednosti bilirubina, je treba ugotoviti morebitne druge vzroke. Če so zlatenica ali rumene beločnice za bolnika nesprejemljive, se lahko razmisli o drugem protiretrovirusnem zdravljenju namesto zdravljenja z zdravilom EVOTAZ.

Tudi indinavir je povezan z zvišanjem indirektnega (nekonjugiranega) bilirubina v krvi zaradi zavrtja UGT. Uporabe zdravila EVOTAZ v kombinaciji z indinavirjem niso raziskovali, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Holelitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu holelitiaze (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bila zaradi dodatnega zdravljenja potrebna hospitalizacija, pri nekaterih bolnikih pa so se pojavili zapleti. Če se pojavijo znaki ali simptomi holelitiaze, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Kronična ledvična bolezen

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni. Obsežna prospektivna opazovalna študija je pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, z začetno normalno vrednostjo ocene glomerulne filtracije (eGFR), pokazala povezavo med večjo pojavnostjo kronične ledvične bolezni in kumulativno izpostavljenostjo režimu, ki je vseboval atazanavir/ritonavir. To povezavo so opazili ne glede na izpostavljenost dizoprosiltenofoviratu. Pri bolnikih je treba ves čas zdravljenja redno nadzirati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.8).

Nefrolitiaza

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu nefrolitiaz (glejte poglavje 4.8). Pri nekaterih bolnikih je bila zaradi dodatnega zdravljenja potrebna hospitalizacija, pri nekaterih bolnikih pa so se pojavili zapleti. V nekaterih primerih je bila nefrolitiaz povezana z akutno odpovedjo ali insuficienco ledvic. Če se pojavijo znaki ali simptomi nefrolitiaz, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resno klinično stanje ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Ustrezni primeri so citomegalovirusni reinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*. Vse vnetne simptome je treba oceniti in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), čas do njihovega nastanka pa je bolj spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava bolečine v sklepih, togosti sklepov ali težav z gibljivostjo poiskati zdravniško pomoč.

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po uvedbi zdravljenja z atazanavirjem, sestavino zdravila EVOTAZ.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS; "drug rash with eosinophilia and systemic symptoms"). Bolnikom je treba pojasniti znake in simptome kožnih reakcij in njihov morebiten pojav skrbno nadzirati. V primeru pojava hudega kožnega izpuščaja je treba zdravljenje z zdravilom EVOTAZ ali s katerim koli drugim zdravilom, ki vsebuje atazanavir, prekiniti.

Najboljše rezultate ukrepanja v primeru pojava teh neželenih učinkov je mogoče doseči z njihovim zgodnjim odkritjem in s takojšnjo prekinitvijo uporabe katerega koli sumljivega zdravila. Če se pri bolniku zaradi zdravljenja z zdravilom EVOTAZ pojavi Stevens-Johnsonov sindrom ali sindrom DRESS, se zdravljenja z zdravilom EVOTAZ morda ne bo smelo ponovno uvesti.

Sočasna uporaba z drugimi protiretrovirusnimi zdravili

Uporaba zdravila EVOTAZ je indicirana skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1. Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo iste učinkovine, vključno z atazanavirjem in kobicistatom, ali v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo kobicistat v fiksni kombinaciji. Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, katerih farmakokinetiko je treba okrepiti (npr. drugi zaviralci proteaz ali elvitegravir), saj priporočila za odmerjanje takšnih kombinacij niso znana, pri sočasni uporabi pa se koncentracije atazanavirja in/ali drugih protiretrovirusnih zdravil v plazmi lahko zmanjšajo, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti. Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in drugih zaviralcev proteaz ni priporočljiva. Zdravilo EVOTAZ vsebuje atazanavir, zato sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in nevirapina ali efavirenza ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z ritonavirjem ali zdravili, ki vsebujejo ritonavir, saj so farmakološki učinki kobicistata in ritonavirja na CYP3A podobni (glejte poglavje 4.5).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Atazanavir se v glavnem presnavlja s CYP3A4. Kobicistat je močan zaviralec mehanizma CYP3A in tudi substrat za CYP3A. Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki inducirajo CYP3A4, je kontraindicirana ali pa ni priporočljiva (glejte poglavji 4.3 in 4.5), saj se poleg zmanjšanja koncentracij atazanavirja v plazmi zaradi indukcije CYP3A4 lahko zmanjšajo tudi koncentracije kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči takšne vrednosti kobicistata v plazmi, ki več ne zadostujejo za zagotavljanje ustrezne okrepitve farmakokinetike atazanavirja.

Pri sočasni uporabi s kobicistatom so poročali o povečanju plazemskih koncentracij zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A (vključno z atazanavirjem). Zaradi povečanja plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A, se lahko okrepijo ali podaljšajo terapevtski učinki teh zdravil ali pojavijo njihovi neželeni učinki, vključno s hudimi, smrtno nevarnimi ali usodnimi dogodki (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in zdravil, ki zavirajo CYP3A, se lahko zmanjša očistek atazanavirja in kobicistata, zaradi česar se lahko povečajo koncentracije atazanavirja in kobicistata v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Za razliko od ritonavirja kobicistat ne inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1. Če se zdravljenje z atazanavirjem z okrepitvijo z ritonavirjem zamenja za zdravljenje z zdravilom EVOTAZ, je prva dva tedna zdravljenja z zdravilom EVOTAZ potrebna previdnost, še posebej, če je bil odmerek katerega koli sočasno uporabljenega zdravila titriran ali prilagojen na osnovi uporabe ritonavirja kot stopnjevalca farmakokinetike (glejte poglavje 4.5).

Kobicistat je šibek zaviralec CYP2D6 in se v manjšem obsegu presnavlja s CYP2D6. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6 (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Zdravilo EVOTAZ vsebuje atazanavir, zato zdravila EVOTAZ ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z atorvastatinom (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom EVOTAZ, je potrebna posebna previdnost pri predpisovanju zaviralcev PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil ali avanafil) za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in teh zdravil pričakujemo znaten porast njihovih koncentracij, kar posledično lahko privede do pojava neželenih učinkov zaviralcev PDE5, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba vorikonazola in zdravila EVOTAZ ni priporočljiva, razen če ocena koristi/tveganj opraviči uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni priporočljiva, razen če možne koristi zdravljenja prevladajo nad tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in varfarina se lahko povečajo koncentracije varfarina v plazmi, kar lahko povzroči resne in/ali smrtno nevarne krvavitve. Priporočamo nadziranje vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva. Zaviralci protonske črpalke povečajo pH vrednost želodčne vsebine, topnost atazanavirja pa se pri tem zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Kontracepcija

Pri uporabi drospirenona/etinilestradiola skupaj z atazanavirjem/kobicistatom se povečajo koncentracije drospirenona v plazmi. Pri sočasni uporabi drospirenona/etinilestradiola in atazanavirja/kobicistata se priporoča klinično nadziranje zaradi možnosti pojava hiperkaliemije.

Ni podatkov, da bi lahko podali priporočila o uporabi zdravila EVOTAZ skupaj z drugimi peroralnimi kontraceptivi. Razmisliti je treba o drugih (nehormonskih) oblikah kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Preskušanja medsebojnega delovanja med zdravilom EVOTAZ in drugimi zdravili niso bila izvedena. Zdravilo EVOTAZ vsebuje atazanavir in kobicistat, zato pri uporabi zdravila EVOTAZ lahko pričakujemo pojav vseh interakcij, ki so bile ugotovljene pri uporabi posameznih učinkovin.

Zaradi kompleksnega ali neznanega mehanizma interakcij med zdravili, ugotovljenih interakcij med ritonavirjem in drugimi zdravili ni mogoče preprosto prenesti na določene interakcije med kobicistatom in drugimi zdravili. Priporočila za sočasno uporabo atazanavirja in drugih zdravil so torej

odvisna od tega, ali je atazanavir okrepljen z ritonavirjem ali s kobicistatom, še posebej, ker je atazanavir, okrepljen s kobicistatom, bolj občutljiv za indukcijo CYP3A (glejte poglavje 4.3 in interakcije, prikazane v preglednici). Previdnost je tudi potrebna v primeru prve zamenjave ojačevalca farmakokinetike z ritonavirja na kobicistat (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost atazanavirju/kobicistatu

Atazanavir se presnavlja v jetrih s CYP3A4.

Kobicistat je substrat za CYP3A in se v manjšem obsegu presnavlja s CYP2D6.

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki so močni induktorji CYP3A (kot so karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, apalutamid, enkorafenib, ivozidenib in šentjanževka [*Hypericum perforatum*]). Pri sočasni uporabi se lahko koncentracije atazanavirja in/ali kobicistata zmanjšajo, kar lahko privede do izgube terapevtskega učinka in možnega razvoja odpornosti proti atazanavirju (glejte poglavje 4.3 in preglednico 1).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki vsebujejo ritonavir ali kobicistat, ki sta močna zaviralca CYP3A. Pri sočasni uporabi lahko pride do dodatne okrepitve in povečanja koncentracij atazanavirja v plazmi.

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki zavirajo CYP3A. Pri sočasni uporabi se lahko koncentracije atazanavirja in/ali kobicistata v plazmi povečajo. Takšna zdravila so med drugimi itraconazol, ketokonazol in vorikonazol (glejte preglednico 1).

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki so zmerni do šibki induktorji CYP3A. Pri sočasni uporabi se lahko koncentracije atazanavirja in/ali kobicistata zmanjšajo, kar lahko privede do izgube terapevtskega učinka in možnega razvoja odpornosti proti atazanavirju. Takšna zdravila so med drugimi etravirin, nevirapin, efavirenz, flutikazon in bosentan (glejte preglednico 1).

Zdravila, na katera lahko vpliva atazanavir/kobicistat

Atazanavir je zaviralec CYP3A4 in UGT1A1. Atazanavir je šibek do zmeren zaviralec CYP2C8. *In vivo* je bilo dokazano, da atazanavir ne inducira svoje lastne presnove in tudi ne poveča biotransformacije nekaterih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4.

Kobicistat je močan zaviralec mehanizma CYP3A in šibek zaviralec CYP2D6. Kobicistat zavira prenašalce P-glikoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3.

Ne pričakujemo, da bi kobicistat zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19.

Ne pričakujemo, da bi kobicistat induciral CYP3A4 ali P-gp. Kobicistat za razliko od ritonavirja ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali UGT1A1.

Sočasna uporaba je kontraindicirana

Kontraindicirana je sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki so substrati za CYP3A, imajo ozek terapevtski indeks in katerih povečane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali smrtno nevarnimi neželenimi učinki. Takšna zdravila so alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, kolhicin, dronedaron, derivati ergot alkaloidov (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin in metilergonovin), lomitapid, lovastatin, peroralno uporabljen midazolam, pimozid, kvetiapin, kinidin, lurasidon, simvastatin, sildenafil (če se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije), avanafil, lidokain za sistemsko uporabo, ticagrelor, terfenadin in triazolam.

Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir (uporabljamo jih za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C) je kontraindicirana zaradi povečanja koncentracij grazoprevirja in elbasvirja v plazmi in možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT, povezanega s povečanimi koncentracijami grazoprevirja (glejte poglavje 4.3 in preglednico 1). Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in fiksne

kombinacije glekaprevir/pibrentasvir je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT zaradi pomembnega povečanja koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi z zdravilom EVOTAZ pričakujemo povečanje plazemskih koncentracij zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 in/ali UGT1A1. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, ki so substrati za prenašalce P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ali OATP1B3, se pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ lahko povečajo plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba z dabigatranom, substratom za P-gp, je kontraindicirana. Klinično pomembnih interakcij med zdravilom EVOTAZ in substrati za CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ali CYP2C19 ne pričakujemo.

Prikaz interakcij v obliki preglednice

Interakcije med zdravilom EVOTAZ in drugimi zdravili so prikazane v preglednici 1 v nadaljevanju (zvišanje je prikazano kot “↑”, znižanje kot “↓”, brez spremembe pa kot “↔”). Priporočila, navedena v preglednici 1, temeljijo bodisi na preskušanih interakcij z atazanavirjem brez okrepitve, atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem ali s kobicistatom, ali predvidenih interakcijah zaradi pričakovanega obsega interakcije in možnosti pojava resnih neželenih učinkov ali izgube terapevtskega učinka zdravila EVOTAZ. V oklepaju je naveden 90-% interval zaupanja (IZ), če je podatek na voljo. Študije, navedene v preglednici 1, so bile izvedene pri zdravih osebah, če ni drugače navedeno.

Preglednica 1: Interakcije med zdravilom EVOTAZ in drugimi zdravili

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽBE Z VIRUSOM HEPATITISA C		
grazoprevir 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)	atazanavir AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) atazanavir C _{max} ↑12 % (↓1 % ↑24 %) atazanavir C _{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %) grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) grazoprevir C _{max} : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) grazoprevir C _{min} : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije grazoprevirja močno povečale.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in elbasvirja/grazoprevirja je kontraindicirana zaradi pričakovanega povečanja koncentracij grazoprevirja v plazmi in s tem povezanega možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
elbasvir 50 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan)	atazanavir AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) atazanavir C _{max} ↑2 % (↓4 % ↑8 %) atazanavir C _{min} ↑15 % (↑2 % ↑29 %) elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) elbasvir C _{max} : ↑315 % (↑246 % ↑397 %) elbasvir C _{min} : ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja so se koncentracije elbasvirja povečale.	
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voksilaprevir 100 mg enkratni odmerki* (atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) sofosbuvir C _{max} : ↑29 % (↑9 % ↑52 %) velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) velpatasvir C _{max} : ↑29 % (↑7 % ↑56 %) voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) voksilaprevir C _{max} : ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Pomanjkanje mej farmakokinetičnih interakcij 70–143 % Vpliva na izpostavljenost atazanavirju in ritonavirju niso raziskovali. Pričakovano: ↔ atazanavir ↔ ritonavir Mehanizem interakcije med atazanavirjem/ritonavirjem in sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem je zaviranje OATP1B, P-gp in CYP3A.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, je pričakovati povečanje koncentracij voksilaprevirja. Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil, ki vsebujejo voksilaprevir, ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan*)	glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) glekaprevir C _{max} : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) glekaprevir C _{min} : ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) pibrentasvir C _{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) pibrentasvir C _{min} : ↑129 % (↑95 % ↑168 %) atazanavir AUC: ↑11 % (↑3 % ↑19 %) atazanavir C _{max} : ↔ 0 % (↓10 % ↑10 %) atazanavir C _{min} : ↑16 % (↑7 % ↑25 %) * Poročali so o vplivu atazanavirja in ritonavirja na prvi odmerek glekaprevirja in pibrentasvirja.	Sočasna uporaba je kontraindicirana zaradi možnega večjega tveganja za zvišanje vrednosti ALT zaradi pomembnega povečanja koncentracij glekaprevirja in pibrentasvirja v plazmi (glejte poglavje 4.3).
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
<i>Zaviralci proteaz:</i> Uporaba zdravila EVOTAZ v kombinaciji z drugimi zaviralci proteaz ni priporočljiva, saj pri sočasni uporabi morda ne bo dosežena zadostna izpostavljenost zaviralcu proteaz.		
indinavir	Indinavir je bil povezan z indirektno nekonjugirano hiperbilirubinemijo, ki je bila posledica zaviranja UGT.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in indinavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Nukleozidni/nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI-ji)</i>		
lamivudin 150 mg dvakrat na dan + zidovudin 300 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pri sočasni uporabi atazanavirja pomembnega vpliva na koncentracije lamivudina in zidovudina niso opazili.	Na osnovi teh podatkov in ker pomembnejšega vpliva kobicistata na farmakokinetiko NRTI-jev ne pričakujemo, pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ s temi zdravili ne pričakujemo, da bi se izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom pomembneje spremenila.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
didanozin (pufrane tablete) 200 mg/stavudin 40 mg, oboje v enkratnem odmerku (atazanavir 400 mg enkratni odmerek)	atazanavir, sočasna uporaba z ddI+d4T (na tešče) atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %) atazanavir C_{max} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) atazanavir C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %) atazanavir, uporaba 1 uro po ddI+d4T (na tešče) atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) atazanavir C_{max} ↑12 % (↓33 % ↑18 %) atazanavir C_{min} ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Pri sočasni uporabi z didanozinom (pufrane tablete) in s stavudinom so se koncentracije atazanavirja močno zmanjšale. Mehanizem te interakcije je manjša topnost atazanavirja pri višjem pH-ju zaradi antacidnega sredstva v pufranih tabletah didanozina. Pomembnega vpliva na koncentracije didanozina in stavudina niso opazili.	Didanozin mora bolnik jemati na prazen želodec 2 uri po zdravilu EVOTAZ, ki ga vzame skupaj s hrano. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ s stavudinom pomembnejših sprememb v izpostavljenosti stavudinu ne pričakujemo.
didanozin (gastrorezistentne kapsule) 400 mg enkratni odmerek (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	didanozin (skupaj s hrano) didanozin AUC ↓34 % (↓40 % ↓26 %) didanozin C_{max} ↓36 % (↓45 % ↓26 %) didanozin C_{min} ↑13 % (↓9 % ↑41 %) Pri sočasni uporabi z didanozinom v obliki gastrorezistentnih kapsul pomembnejših vplivov na koncentracije atazanavirja niso opazili, vendar pa so se zaradi uporabe skupaj s hrano koncentracije didanozina zmanjšale.	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
dizoproksiltenofovirijev fumarat (tenofovir DF) 300 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan) 300 mg dizoproksiltenofovirijevega fumarata, kar ustreza 245 mg dizoproksiltenofovira.	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 %) Pri sočasni uporabi tenofovirja DF in kobicistata pričakujemo povečanje koncentracij tenofovirja v plazmi. tenofovir: AUC: ↑23 % C _{min} : ↑55 % Mehanizem interakcije med atazanavirjem in tenofovirjem DF ni znan.	Tenofovir DF lahko zmanjša vrednosti AUC in C _{min} atazanavirja. Pri sočasni uporabi tenofovirja DF je priporočljivo zdravilo EVOTAZ in tenofovir DF v odmerku 300 mg jemati skupaj s hrano. Atazanavir poveča koncentracije tenofovirja. Večje koncentracije lahko okrepijo neželene učinke tenofovirja, vključno z boleznimi ledvic. Bolnike, ki se zdravijo s dizoproksiltenofoviratom, je treba nadzirati glede neželenih učinkov, povezanih s tenofovirjem.
alafenamidtenofovirat 10 mg enkrat na dan/emtricitabin 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan s kobicistatom 150 mg enkrat na dan)	alafenamidtenofovirat AUC ↑75 % (↑55 % ↑98 %) C _{max} ↑80 % (↑48 % ↑118 %) tenofovir: AUC ↑247 % (↑229 % ↑267 %) C _{max} ↑216 % (↑200 % ↑233 %) C _{min} ↑273 % (↑254 % ↑293 %) kobicistat: AUC ↑5 % (↔0 % ↑9 %) C _{max} ↓4 % (↓8 % ↔0 %) C _{min} ↑35 % (↑21 % ↑51 %) Pri sočasni uporabi alafenamidtenofovira in kobicistata je pričakovati povečanje koncentracij alafenamidtenofovira in tenofovirja v plazmi. atazanavir: AUC ↑6 % (↑1 % ↑11 %) C _{max} ↓2 % (↓4 % ↑2 %) C _{min} ↑18 % (↑6 % ↑31 %)	Pri sočasni uporabi alafenamidtenofovira/emtricitabina in zdravila EVOTAZ je priporočeni odmerek alafenamidtenofovira/emtricitabina 10 mg/200 mg enkrat na dan. Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in alafenamidtenofovira v odmerku 25 mg za zdravljenje okužbe s HBV ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI-ji)</i>		
efavirenz 600 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	atazanavir atazanavir AUC ↓74 % (↓78 % ↓68 %) atazanavir C _{max} ↓59 % (↓77 % ↓49 %) atazanavir C _{min} ↓93 % (↓95 % ↓90 %)	Zdravila EVOTAZ ni priporočljivo uporabljati skupaj z efavirenzem. Efavirenz zmanjša koncentracije atazanavirja, pričakujemo pa tudi zmanjšanje koncentracij kobicistata v plazmi. Zaradi tega lahko pride do izgube terapevtskega učinka zdravila EVOTAZ in razvoja odpornosti proti atazanavirju (glejte poglavje 4.4).
efavirenz 600 mg enkratni odmerki (kobicistat 150 mg enkrat na dan)	efavirenz: AUC: ↔7 % (↓11 % ↓3 %) C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓6 %) C _{min} : ni bilo določeno Mehanizem interakcije med efavirenzem in atazanavirjem ali efavirenzem in kobicistatom je indukcija CYP3A4 z efavirenzem.	
etravirin	Pri sočasni uporabi etravirina in zdravila EVOTAZ pričakujemo zmanjšanje koncentracij atazanavirja in kobicistata v plazmi. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z etravirinom.	Zdravila EVOTAZ ni priporočljivo uporabljati skupaj z etravirinom, ker lahko pri takšni uporabi pride do izgube terapevtskega učinka in razvoja odpornosti proti atazanavirju.
nevirapin 200 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan) Študija, izvedena pri bolnikih, okuženih z virusom HIV.	nevirapin AUC ↑25 % (↑17 % ↑34 %) nevirapin C _{max} ↑17 % (↑9 % ↑25 %) nevirapin C _{min} ↑32 % (↑22 % ↑43 %) atazanavir AUC ↓42 % (↓52 % ↓29 %) atazanavir C _{max} ↓28 % (↓40 % ↓14 %) atazanavir C _{min} ↓72 % (↓80 % ↓60 %) Pri sočasni uporabi nevirapina in kobicistata pričakujemo zmanjšanje koncentracij kobicistata v plazmi, koncentracije nevirapina v plazmi pa se lahko povečajo. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z nevirapinom in zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in nevirapina ni priporočljiva. Pri sočasni uporabi lahko pride do izgube terapevtskega učinka zdravila EVOTAZ in razvoja odpornosti proti atazanavirju. Pri sočasni uporabi nevirapina in zdravila EVOTAZ pričakujemo povečanje koncentracij nevirapina v plazmi, kar lahko poveča tveganje za pojav z nevirapinom povezane toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
rilpivirin	Pričakovati je, da bo zdravilo EVOTAZ povečalo koncentracije rilpivirina v plazmi. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in rilpivirina odmerkov ni treba prilagajati, saj pričakovano povečanje koncentracij rilpivirina ni klinično pomembno.
<i>Zaviralci integraze</i>		
dolutegravir	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ pričakujemo povečanje koncentracij dolutegravirja v plazmi. Vpliva dolutegravirja na farmakokinetiko zdravila EVOTAZ ni pričakovati. Mehanizem interakcije je zaviranje UGT1A1 z atazanavirjem.	Zdravilo EVOTAZ in dolutegravir se lahko uporabljata brez prilagoditve odmerkov.
raltegravir 400 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg)	raltegravir AUC ↑72 % raltegravir C_{max} ↑53 % raltegravir C_{12ur} ↑95 % Mehanizem je zaviranje UGT1A1 z atazanavirjem.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ odmerka raltegravirja ni treba prilagajati.
<i>Antagonisti CCR5</i>		
maravirok	Maravirok je substrat za CYP3A. Pri sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A se njegove koncentracije v plazmi povečajo. Vpliva maraviroka na koncentracije atazanavirja in kobicistata ni pričakovati. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Pri sočasni uporabi maraviroka in zdravila EVOTAZ morajo bolniki maravirok jemati v odmerku 150 mg dvakrat na dan. Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za maravirok.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	klaritromicin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) klaritromicin C _{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %) klaritromicin C _{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromicin 14-OH klaritromicin AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromicin C _{max} ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromicin C _{min} ↓62 % (↓66 % ↓58 %) atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) atazanavir C _{max} ↔6 % (↓7 % ↑20 %) atazanavir C _{min} ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Klaritromicin lahko poveča koncentracije atazanavirja in kobicistata. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ pričakujemo povečanje izpostavljenosti klaritromicinu. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali kobicistatom in klaritromicinom.	Razmisliti je treba o uporabi drugih antibiotikov.
ANTIDIABETIKI		
metformin	Kobicistat reverzibilno zavira MATE1. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije metformina lahko povečajo.	Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom EVOTAZ, priporočamo skrben nadzor in prilagoditev odmerka metformina.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE GLIVIČNIH OKUŽB		
ketokonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pomembnega vpliva na koncentracijo atazanavirja niso opazili.	Potrebna je previdnost. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in ketokonazola ali itrakonazola posebnih priporočil za odmerjanje ne moremo navesti. Če je sočasno zdravljenje potrebno, dnevni odmerek ketokonazola ali itrakonazola ne sme preseči 200 mg.
itrakonazol	Itrakonazol je, podobno kot ketokonazol, močan zaviralec in tudi substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi ketokonazola ali itrakonazola in zdravila EVOTAZ se koncentracije ketokonazola, itrakonazola in/ali kobicistata lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem, kobicistatom in ketokonazolom ali itrakonazolom.	
vorikonazol	Učinki niso znani.	Vorikonazola se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom EVOTAZ, razen če ocena koristi/tveganj upravičuje uporabo vorikonazola (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ bo morda potreben klinični nadzor.
flukonazol 200 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg in ritonavir 100 mg enkrat na dan)	Pri sočasni uporabi atazanavirja/ritonavirja in flukonazola se koncentracije atazanavirja in flukonazola niso pomembneje spremenile. Pri sočasni uporabi kobicistata se koncentracije flukonazola lahko povečajo.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ priporočamo klinični nadzor.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
kolhicin	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije kolhicina v plazmi lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati skupaj s kolhicinom pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter. Priporočeno odmerjanje kolhicina pri sočasni uporabi z zdravilom EVOTAZ pri bolnikih brez okvare ledvic ali jeter: če je pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter potrebno zdravljenje z zdravilom EVOTAZ, je treba odmerek kolhicina zmanjšati ali zdravljenje s kolhicinom prekiniti.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE OKUŽB Z MIKOBAKTERIJAMI		
rifabutin 150 mg dvakrat na teden (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	rifabutin AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %)* rifabutin C _{max} ↑149 % (↑103 % ↑206 %)* rifabutin C _{min} ↑40 % (↑5 % ↑87 %)* 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)* 25-O-dezacetil-rifabutin C _{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %)* 25-O-dezacetil-rifabutin C _{min} ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)* *Pri primerjavi z uporabo samega rifabutina v odmerku 150 mg enkrat na dan. Skupna vrednost AUC rifabutina in 25-O-dezacetil-rifabutina: ↑119 % (↑78 % ↑169 %).	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in rifabutina ni priporočljiva. Če je kombinirano zdravljenje potrebno, je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden na določene dneve (na primer ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane večje izpostavljenosti rifabutinu je potrebno pogostejše spremljanje neželenih učinkov rifabutina, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Pri bolnikih, ki rifabutina v odmerku 150 mg 3-krat na teden ne prenašajo, je odmerek rifabutina priporočljivo zmanjšati na 150 mg 2-krat na teden na določena dneva. Zavedati se je treba, da z uporabo rifabutina v odmerku 150 mg 2-krat na teden izpostavljenost rifabutinu morda ne bo optimalna, kar lahko predstavlja tveganje za pojav odpornosti proti rifamicinu in neuspeh zdravljenja. Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, je treba upoštevati uradne smernice za ustrezno zdravljenje tuberkuloze.
rifabutin 150 mg vsak drugi dan/elvitegravir 150 mg enkrat na dan/kobicistat 150 mg enkrat na dan	kobicistat: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓66 % rifabutin: AUC: ↔8 % C _{max} : ↔9 % C _{min} : ↔6 % 25-O-dezacetil-rifabutin: AUC: ↑525 % C _{max} : ↑384 % C _{min} : ↑394 % Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	
rifampicin 600 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	Rifampicin je močan induktor CYP3A4. Dokazano je bilo, da se vrednosti AUC atazanavirja zmanjšajo za 72 %. Posledica tega je lahko upad protivirusnega delovanja in razvoj odpornosti. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z rifampicinom.	Rifampicin znatno zmanjša koncentracije atazanavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila EVOTAZ in razvoj odpornosti proti atazanavirju. Uporaba rifampicina v kombinaciji z zdravilom EVOTAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLOSTI ŽELODČNEGA SOKA		
<i>Antagonisti histaminskih receptorjev H₂</i>		
Brez tenofovirja		
famotidin 20 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg enkrat na dan) pri bolnikih, okuženih z virusom HIV	atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) atazanavir C _{max} ↓20 % (↓32 % ↓7 %) atazanavir C _{min} ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	Pri bolnikih, ki se ne zdravijo s tenofovirjem , je treba zdravilo EVOTAZ uporabljati enkrat na dan skupaj s hrano, in sicer sočasno z in/ali vsaj 10 ur po odmerku antagonist histaminskih receptorjev H ₂ . Odmerek antagonist histaminskih receptorjev H ₂ ne sme preseči odmerka, ekvivalentnega famotidinu 20 mg dvakrat na dan.
S tenofovirjem DF v odmerku 300 mg enkrat na dan		
famotidin 20 mg dvakrat na dan (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg enkrat na dan, sočasna uporaba)	atazanavir AUC ↓10 % (↓18 % ↓2 %) atazanavir C _{max} ↓9 % (↓16 % ↓1 %) atazanavir C _{min} ↓19 % (↓31 % ↓6 %) Mehanizem interakcije je manjša topnost atazanavirja pri zvišani pH vrednosti želodčne vsebine zaradi uporabe antagonist histaminskih receptorjev H ₂ .	Pri bolnikih, ki se zdravijo s tenofovirjem DF , zdravila EVOTAZ ni priporočljivo uporabljati skupaj z antagonistom histaminskih receptorjev H ₂ .
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
omeprazol 40 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan, 2 uri po omeprazolu)	atazanavir AUC ↓94 % (↓95 % ↓93 %) atazanavir C _{max} ↓96 % (↓96 % ↓95 %) atazanavir C _{min} ↓95 % (↓97 % ↓93 %)	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zaviralcev protonske črpalke ni priporočljiva.
omeprazol 40 mg enkrat na dan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan, 2 uri po omeprazolu)	atazanavir AUC ↓76 % (↓78 % ↓73 %) atazanavir C _{max} ↓72 % (↓76 % ↓68 %) atazanavir C _{min} ↓78 % (↓81 % ↓74 %)	

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
omeprazol 20 mg enkrat na dan dopoldan (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan popoldan, 12 ur po omeprazolu)	atazanavir AUC ↓42 % (↓66 % ↓25 %) atazanavir C _{max} ↓39 % (↓64 % ↓19 %) atazanavir C _{min} ↓46 % (↓59 % ↓29 %) Mehanizem interakcije je manjša topnost atazanavirja pri zvišani pH vrednosti želodčne vsebine zaradi uporabe zaviralcev protonske črpalke.	
<i>Antacidi</i>		
antacidi in zdravila, ki vsebujejo pufre	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in antacidov, vključno z zdravili, ki vsebujejo pufre, se zaradi zvišanja pH vrednosti želodčne vsebine lahko zmanjšajo koncentracije atazanavirja.	Zdravilo EVOTAZ je treba uporabljati 2 uri pred ali 1 uro po uporabi antacida ali zdravila, ki vsebuje pufer.
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA-1		
alfuzosin	Možnost povečanja koncentracij alfuzosina in posledičen pojav hipotenzije. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIKOAGULANTI		
dabigatran	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ lahko zviša plazemske vrednosti dabigatrana s podobnimi učinki, kot so jih opazili pri drugih močnih zaviralcih P-gp. Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp s kobicistatom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in dabigatrana je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
varfarin	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko povečajo koncentracije varfarina v plazmi. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko pojavijo resne in/ali smrtno nevarne krvavitve zaradi povečane izpostavljenosti varfarinu. Sočasne uporabe niso raziskovali. Priporočamo nadziranje vrednosti INR.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
apiksaban edoksaban rivaroksaban	Sočasna uporaba z zdravilom EVOTAZ lahko poveča plazemske koncentracije peroralnih antikoagulantov, kar lahko povzroči povečano tveganje za krvavitve. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in/ali P-gp s kobicistatom.	Sočasna uporaba apiksabana, edoksabana ali rivaroksabana in zdravila EVOTAZ ni priporočljiva.
ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
ticagrelor	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in ticagrelorja se koncentracije zaviralca agregacije trombocitov lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina z atazanavirjem in kobicistatom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in ticagrelorja je kontraindicirana. Priporočena je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere zaviranje ali indukcija CYP ne vpliva (npr. prasugrel) (glejte poglavje 4.3).
klopidogrel	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in klopidogrela lahko povzroči morebitno zmanjšano aktivnost zaviranja agregacije trombocitov klopidogrela. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali kobicistatom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in klopidogrela ni priporočljiva. Priporočena je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere zaviranje ali indukcija CYP ne vpliva (npr. prasugrel).
prasugrel	Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali kobicistatom. Pričakovati je, da bo zaviranje agregacije trombocitov primerno.	Prilagoditev odmerka prasugrela ni potrebna.
ANTIEPILEPTIKI		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Za te antiepileptike pričakujemo, da bodo zmanjšali koncentracije atazanavirja in/ali kobicistata v plazmi. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A z antiepileptiki.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in teh antiepileptikov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ANTIISTAMINIKI		
astemizol terfenadin	Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in astemizola ali terfenadina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA NOVOTVORBE IN IMUNOSUPRESIVI		
<i>Zdravila z delovanjem na novotvorbe</i>		
irinotekan	Atazanavir zavira UGT in lahko vpliva na presnovo irinotekana, pri čemer se lahko poveča toksičnost irinotekana.	Če se zdravilo EVOTAZ uporablja skupaj z irinotekanom, je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov irinotekana.
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh zdravil lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 s kobicistatom.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh zdravil lahko povečajo, kar lahko poveča pojavnost neželenih učinkov, običajno povezanih z uporabo teh zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.
apalutamid	Morebitno znatno zmanjšanje koncentracij atazanavirja in kobicistata v plazmi, kar lahko povzroči izgubo virološkega odziva na zdravilo EVOTAZ in morebitno odpornost proti atazanavirju ali drugim zaviralcem proteaz. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z apalutamidom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in apalutamida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
enkorafenib ivozidenib	Morebitna izguba virološkega odziva na zdravilo EVOTAZ, razvoj odpornosti in tveganje za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z enkorafenibom ali ivozidenibom.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in enkorafeniba ali ivozideniba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<i>Imunosupresivi</i>		
ciklosporin takrolimus sirolimus	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh imunosupresivov lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ priporočamo pogostejše nadziranje terapevtskih koncentracij imunosupresivov.
ANTIPSIHOTIKI		
pimozid kvetiapin lurasidon	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh zdravil lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A z atazanavirjem in kobicistatom.	Uporaba pimozida, kvetiapina ali lurasidona v kombinaciji z zdravilom EVOTAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA		
<i>Antiaritmiki</i>		
dizopiramid flekainid meksiletin propafenon	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh antiaritmikov lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A z atazanavirjem in kobicistatom.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko pojavijo resni in/ali smrtno nevarni neželeni učinki. Pri sočasni uporabi teh zdravil in zdravila EVOTAZ je potrebna previdnost. Priporočamo nadziranje terapevtskih koncentracij teh zdravil.
amiodaron dronedaron kinidin lidokain za sistemsko uporabo	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh antiaritmikov lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A z atazanavirjem in kobicistatom.	Amiodaron, dronedaron, kinidin in lidokain za sistemsko uporabo imajo ozko terapevtsko okno. Zaradi možnega zaviranja CYP3A z zdravilom EVOTAZ je njihova uporaba kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin (0,5 mg enkratni odmerek)/kobicistat (150 mg ponavljajoči se odmerki)	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije digoksina v plazmi lahko povečajo. digoksin: AUC: ↔ C_{max}: ↑41 % C_{min}: ni bila določena Mehanizem interakcije je zaviranje P-gp s kobicistatom.	Pri sočasni uporabi kobicistata se je največja koncentracija digoksina povečala. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ je treba odmerek digoksina titrirati in nadzirati koncentracije digoksina. Zdravljenje z digoksinom je treba uvesti v najmanjšem odmerku.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<i>Antihipertenzivi</i>		
metoprolol timolol	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP2D6 s kobicistatom.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ priporočamo klinični nadzor. Odmerek antagonistov adrenergičnih receptorjev beta bo morda treba zmanjšati.
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
bepiridil	Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba bepridila je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
diltiazem 180 mg enkrat na dan (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) diltiazem C _{max} ↑98 % (↑78 % ↑119 %) diltiazem C _{min} ↑142 % (↑114 % ↑173 %) dezacetil-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) dezacetil-diltiazem C _{max} ↑172 % (↑144 % ↑203 %) dezacetil-diltiazem C _{min} ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Pomembnih učinkov na koncentracije atazanavirja niso opazili. V primerjavi z uporabo atazanavirja samega so poročali o podaljšanju najdaljšega PR intervala. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Pri sočasni uporabi atazanavirja, sestavine zdravila EVOTAZ, se izpostavljenost diltiazemu in njegovemu presnovku dezacetil-diltiazemu poveča. Razmisliti je treba o zmanjšanju začetnega odmerka diltiazema za 50 %. Priporočamo nadziranje elektrokardiograma.
amlodipin felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh zaviralcev kalcijevih kanalčkov lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Potrebna je previdnost. Razmisliti je treba o titraciji odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov. Priporočamo nadziranje elektrokardiograma. Pri sočasni uporabi teh zdravil in zdravila EVOTAZ priporočamo nadziranje terapevtskega učinka in neželenih učinkov.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
<i>Antagonisti endotelinskih receptorjev</i>		
bosentan	Pri sočasni uporabi bosentana in kobicistata se koncentracije kobicistata v plazmi lahko zmanjšajo. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z bosentanom.	Zaradi zmanjšanja koncentracij kobicistata v plazmi se lahko zmanjšajo tudi koncentracije atazanavirja v plazmi, kar lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti. Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
antagonist receptorjev za gonadotropin sproščajoči hormon (GnRH – Gonadotropin Releasing Hormone) elagoliks	↓ atazanavirja ↓ kobicistata ↑ elagoliksa Mehanizem interakcije je predvideno povečanje izpostavljenosti elagoliksu ob zaviranju CYP3A4 z atazanavirjem in/ali kobicistatom.	Koncentracije atazanavirja in/ali kobicistata v plazmi se lahko znižajo, če se elagoliks uporablja skupaj z zdravilom EVOTAZ. Sočasna uporaba elagoliksa v odmerku 200 mg dvakrat na dan in zdravila EVOTAZ dlje kot 1 mesec ni priporočljiva zaradi morebitnega tveganja za neželene učinke, kot sta izguba kostnine in zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz. Sočasno uporabo elagoliksa v odmerku 150 mg enkrat na dan in zdravila EVOTAZ omejite na 6 mesecev. Poleg tega spremljajte virološke odzive zaradi morebitnega zmanjšanja izpostavljenosti atazanavirju/kobicistatu.
KORTIKOSTEROIDI		
deksametazon in drugi kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A	Sočasna uporaba z dexametazonom ali drugimi kortikosteroidi (vse poti uporabe zdravila), ki inducirajo CYP3A, lahko povzroči izgubo terapevtskega učinka zdravila EVOTAZ in razvoj odpornosti proti atazanavirju. Mehanizem interakcije je indukcija CYP3A4 z dexametazonom in zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali kobicistatom.	Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s CYP3A, zlasti pri dolgotrajni uporabi, lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvičnih žlez. Upoštevati je treba morebitno korist zdravljenja v primerjavi s tveganjem za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov. Za sočasno uporabo kortikosteroidov za dermalno uporabo, ki so občutljivi na zaviranje CYP3A4, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kortikosteroid za stanje ali načine uporabe, ki povečujejo njegovo sistemsko absorpcijo.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
kortikosteroidi, ki se primarno presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom).	Medsebojno delovanje ni bilo proučevano z nobeno od sestavin zdravila EVOTAZ. Plazemske koncentracije teh zdravil se lahko ob sočasnem dajanju zdravila EVOTAZ povečajo, kar povzroči zmanjšanje serumskih koncentracij kortizola.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in kortikosteroidov, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (npr. flutikazonpropionata in drugih inhaliranih ali nazalnih kortikosteroidov) lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvičnih žlez. Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A, se ne priporoča, razen kadar možne koristi za bolnika odtehtajo tveganje. V tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih kortikosteroidnih učinkov. Zlasti pri dolgotrajni uporabi je treba premisliti o uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s pomočjo encimov CYP3A, npr. beklometazona za intranazalno uporabo ali inhaliranje.
zaviralci kinaz fostamatinib	↑R406, aktivnega presnovka fostamatiniba Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in/ali kobicistatom.	Sočasna uporaba fostamatiniba in zdravila EVOTAZ lahko poveča plazemsko koncentracijo R406, aktivnega presnovka fostamatiniba. Spremljajte toksičnosti zaradi izpostavljenosti R406, ki lahko povzročijo z odmerkom povezane neželene učinke, kot sta hepatotoksičnost in nevtropenija. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka fostamatiniba.
ANTIDEPRESIVI		
<i>Drugi antidepresivi:</i>		
trazodon	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije trazodona v plazmi lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Pri sočasni uporabi trazodona in zdravila EVOTAZ je potrebna previdnost. Razmisliti je treba o uporabi manjšega odmerka trazodona.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE EREKILNE DISFUNKCIJE		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
sildenafil tadalafil varodenafil avanafil	Sildenafil, tadalafil in varodenafil se presnavljajo s CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko koncentracije zaviralca PDE5 povečajo in pojavijo njegovi neželeni učinki, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem. Mehanizem te interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Bolnike je treba opozoriti na te možne neželene učinke pri uporabi zaviralcev PDE5 za zdravljenje erektilne disfunkcije, če se jih uporablja skupaj z zdravilom EVOTAZ (glejte poglavje 4.4). Priporočila za zdravljenje erektilne disfunkcije pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ: sildenafil je treba uporabljati previdno v zmanjšanih odmerkih 25 mg na vsakih 48 ur; tadalafil je treba uporabljati previdno v zmanjšanih odmerkih 10 mg na vsakih 72 ur; varodenafil je treba uporabljati previdno v zmanjšanih odmerkih, ki ne presegajo 2,5 mg na vsakih 72 ur. Potrebno je pogostejše nadziranje neželenih učinkov. Uporaba avanafila v kombinaciji z zdravilom EVOTAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Za nadaljnje informacije o sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in sildenafil glejte tudi PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA v tej preglednici.
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA		
šentjanževka <i>(Hypericum perforatum)</i>	Pri sočasni uporabi šentjanževke in zdravila EVOTAZ lahko pričakujemo pomembno zmanjšanje koncentracije kobicistata in atazanavirja v plazmi. Ta učinek je lahko posledica indukcije CYP3A4. Obstaja tveganje za izgubo terapevtskega učinka in razvoj odpornosti proti atazanavirju (glejte poglavje 4.3).	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in zdravil s šentjanževko je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
HORMONSKI KONTRACEPTIVI		
progestin/estrogen	Pri sočasni uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov z etinilestradiolom in noretindronom ter atazanavirja so se koncentracije etinilestradiola in noretindrona povečale. Mehanizem interakcije je zaviranje presnove z atazanavirjem. Učinki sočasne uporabe zdravila EVOTAZ na progestin in estrogen niso znani.	Sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in hormonskih kontraceptivov se je treba izogibati. Priporočamo uporabo druge (nehormonske) zanesljive metode kontracepcije.
drospirenon/etinilestradiol 3 mg/0,02 mg enkratni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan s kobicistatom 150 mg enkrat na dan)	drospirenon AUC: ↑ 130 % drospirenon C_{max}: ↔ drospirenon C_{min}: ni izračunano etinilestradiol AUC: ↔ etinilestradiol C_{max}: ↔ etinilestradiol C_{min}: ni izračunano	Pri sočasni uporabi drospirenona/etinilestradiola in atazanavirja/kobicistata se povečajo koncentracije drospirenona v plazmi. Pri sočasni uporabi drospirenona/etinilestradiola in atazanavirja/kobicistata se priporoča klinično nadziranje zaradi možnosti pojava hiperkaliemije.
ZDRAVILA ZA SPREMINJANJE RAVNI LIPIDOV		
lomitapid	Sočasne uporabe lomitapida in katere koli komponente zdravila EVOTAZ niso preskušali. Presnova lomitapida je močno odvisna od CYP3A4, zato se lahko pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ koncentracije lomitapida povečajo.	Pri zvišanih plazemskih koncentracijah lomitapida obstaja tveganje za izrazito povečane vrednosti transaminaz in hepatotoksičnost. Sočasna uporaba lomitapida in zdravila EVOTAZ je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zaviralci reduktaze HMG-CoA</i>		
simvastatin lovastatin	Presnova simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko koncentracije povečajo.	Sočasna uporaba simvastatina ali lovastatina in zdravila EVOTAZ je kontraindicirana zaradi večjega tveganja za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin 10 mg enkratni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan s kobicistatom 150 mg enkrat na dan)	atorvastatin AUC: ↑ 822 % atorvastatin C_{max}: ↑ 1785 % atorvastatin C_{min}: ni izračunano <i>atazanavir AUC ↓ 5 %</i> <i>atazanavir C_{max} ↓ 7 %</i> <i>atazanavir C_{min} ↓ 10 %</i>	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem/kobicistatom se povečajo koncentracije atorvastatina v plazmi. Sočasna uporaba atorvastatina in zdravila EVOTAZ ni priporočljiva.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
pravastatin fluvastatin pitavastatin	Študije sicer niso bile izvedene, vendar pa se pri sočasni uporabi zaviralcev proteaz izpostavljenost pravastatinu ali fluvastatinu lahko poveča. Pravastatin se ne presnavlja s CYP3A4. Fluvastatin se delno presnavlja s CYP2C9. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije pitavastatina v plazmi lahko povečajo.	Potrebna je previdnost.
rosuvastatin (10 mg enkratni odmerek) (atazanavir 300 mg enkrat na dan s kobicistatom 150 mg enkrat na dan)	rosuvastatin AUC: ↑ 242 % rosuvastatin C_{max} : ↑ 958 % rosuvastatin C_{min} : ni izračunano <i>atazanavir AUC: ↔</i> <i>atazanavir C_{max}: ↔</i> <i>atazanavir C_{min}: ↑ 6 %</i>	Pri sočasni uporabi z atazanavirjem/kobicistatom se povečajo koncentracije rosuvastatina v plazmi. Če je sočasna uporaba potrebna, odmerek rosuvastatina ne sme biti večji od 10 mg na dan, priporočljivo pa je tudi klinično spremljanje glede varnosti (npr. miopatija).
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
salmeterol	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije salmeterola lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov salmeterola. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila EVOTAZ ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
DERIVATI ERGOT ALKALOIDOV		
dihidroergotamin ergometrin ergotamin metilergonovin	Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in teh derivatov ergot alkaloidov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
NEVROLEPTIKI		
perfenazin risperidon tioridazin	Pri sočasni uporabi nevroleptikov in zdravila EVOTAZ se koncentracije nevroleptikov v plazmi lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in/ali CYP2D6 z atazanavirjem in/ali kobicistatom.	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ bo morda treba zmanjšati odmerek nevroleptikov, ki se presnavljajo s CYP3A ali CYP2D6.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
OPIOIDI		
buprenorfin enkrat na dan, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 300 mg enkrat na dan z ritonavirjem 100 mg enkrat na dan)	buprenorfin AUC ↑67 % buprenorfin C_{max} ↑37 % buprenorfin C_{min} ↑69 % norbuprenorfin AUC ↑105 % norbuprenorfin C_{max} ↑61 % norbuprenorfin C_{min} ↑101 % Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 in UGT1A1 z atazanavirjem. Koncentracije atazanavirja se niso pomembneje spremenile.	Pri sočasni uporabi je potreben klinični nadzor sedacije in učinkov na kognitivno funkcijo. Odmerek buprenorfina bo morda treba zmanjšati.
buprenorfin/nalokson v kombinaciji s kobicistatom	buprenorfin AUC: ↑35 % buprenorfin C_{max}: ↔ buprenorfin C_{min}: ↑66 % nalokson AUC: ↓28 % nalokson C_{max}: ↓28 % Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 s kobicistatom.	
metadon, stabilni vzdrževalni odmerek (atazanavir 400 mg enkrat na dan)	Pri sočasni uporabi atazanavirja pomembnega vpliva na koncentracije metadona niso opazili. Glede na to, da je bilo dokazano, da kobicistat nima pomembnega vpliva na koncentracije metadona, interakcij pri sočasni uporabi metadona in zdravila EVOTAZ ne pričakujemo.	Pri sočasni uporabi metadona in zdravila EVOTAZ odmerkov ni treba prilagajati.
PLJUČNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA		
<i>Zaviralci PDE5</i>		
sildenafil	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije zaviralca PDE5 lahko povečajo in s tem se poveča tudi pojavnost neželenih učinkov zaviralca PDE5. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 z atazanavirjem in kobicistatom.	Varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ki bi ga lahko uporabljali skupaj z zdravilom EVOTAZ, niso ugotovili. Uporaba sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila za sočasno uporabo
SEDATIVI/HIPNOTIKI		
midazolam triazolam	Midazolam in triazolam se v obsežno presnavljata s CYP3A4. Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se lahko koncentracije teh benzodiazepinov močno povečajo. Na osnovi podatkov za druge zaviralce CYP3A4 pričakujemo, da se bodo plazemske koncentracije midazolama pri peroralni uporabi midazolama pomembno povečale. Podatki o sočasni uporabi parenteralnega midazolama z drugimi zaviralci proteaz kažejo, da se plazemske koncentracije midazolama lahko povečajo za 3- do 4-krat.	Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati sočasno s triazolamom ali peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ in parenteralnega midazolama je potrebna previdnost. Če se zdravilo EVOTAZ uporablja skupaj s parenteralnim midazolamom, ga je treba uporabljati v enoti za intenzivno nego ali podobnih okoliščinah, ki zagotavljajo skrbni klinični nadzor in možnost ustreznega zdravniškega ukrepanja v primeru zavore dihanja in/ali podaljšane sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, še posebej, če se uporabi več kot le en odmerek midazolama.
buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam zolpidem	Pri sočasni uporabi zdravila EVOTAZ se koncentracije teh sedativov/hipnotikov lahko povečajo. Mehanizem interakcije je zaviranje CYP3A4 s kobicistatom.	Odmerek teh sedativov/hipnotikov bo morda treba zmanjšati. Priporočamo nadziranje koncentracij.
PROKINETIKI		
cisaprid	Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki so substrati za CYP3A4 in imajo ozek terapevtski indeks.	Sočasna uporaba zdravila EVOTAZ in cisaprida je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravljenje z zdravilom EVOTAZ med nosečnostjo ni priporočljivo in se pri nosečnicah ne sme uvesti. Priporočena je uvedba drugega zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Vzrok je v znatno zmanjšani izpostavljenosti kobicistata in posledično zmanjšani izpostavljenosti sočasno uporabljenega protiretrovirusnega zdravila, vključno z atazanavirjem, v drugem in tretjem trimesečju v primerjavi s poporodnim obdobjem.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila EVOTAZ na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Atazanavir, učinkovino zdravila EVOTAZ, so zaznali v materinem mleku. Ni znano, ali se kobicistat/presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se kobicistat/presnovki izločajo v mleko. Ženskam je treba pojasniti, da med zdravljenjem z zdravilom EVOTAZ ne smejo dojiti, tako zaradi možnosti prenosa virusa HIV kot možnega pojava resnih neželenih učinkov pri dojenih otrocih.

Plodnost

Vpliva zdravila EVOTAZ na plodnost pri človeku niso raziskovali. Atazanavir je v predkliničnih študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah spremenil estrusni cikel brez učinkov na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu kobicistata na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih vplivov kobicistata na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo EVOTAZ ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem z atazanavirjem in kobicistatom se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil zdravila EVOTAZ temelji na podlagi razpoložljivih podatkov iz kliničnih preskušanj, izvedenih z atazanavirjem, atazanavirjem, okrepljenim s kobicistatom ali z ritonavirjem, in podatkov, pridobljenih med spremljanjem zdravil po prihodu na trg.

Zdravilo EVOTAZ vsebuje atazanavir in kobicistat, zato lahko pričakujemo pojav neželenih učinkov, povezanih z vsako posamezno sestavino zdravila.

V klinični študiji 3. faze (GS-US-216-0114) so v skupini, ki je prejela atazanavir, okrepljen s kobicistatom, najpogosteje poročali o neželenih učinkih, ki so bili povezani z zvišanjem vrednosti bilirubina (glejte preglednico 2).

V dveh nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki prejeli samo atazanavir (400 mg enkrat na dan) ali atazanavir (300 mg na dan), okrepljen z ritonavirjem (100 mg na dan), so bili najpogosteje poročani neželeni učinki navzea, driska in zlatenica. O pojavu zlatenice so v večini primerov poročali v nekaj dneh do nekaj mesecih po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Med spremljanjem zdravila po začetku trženja so pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so se zdravili z atazanavirjem, z ritonavirjem ali brez njega, poročali o kronični ledvični bolezni (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10\,000$ do $1/1000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
občasni	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogosti	povečanje apetita
občasni	zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase, anoreksija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nespečnost, nenormalne sanje
občasni	depresija, motnje spanja, dezorientiranost, tesnoba
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	glavobol, omotica, somnolenca, paragevzija
občasni	periferna nevropatija, sinkopa, anmnezija
<i>Očesne bolezni</i>	
zelo pogosti	očesni ikterus
<i>Srčne bolezni</i>	
občasni	torsade de pointes ^a
redki	podaljšanje intervala QTc ^a , edem, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	hipertenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
občasni	dispneja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	navzea
pogosti	bruhanje, driska, dispepsija, bolečina v trebuhu, napihnjenost trebuha, flatulenca, suha usta
občasni	pankreatitis, gastritis, aftozni stomatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo pogosti	zlatenica
pogosti	hiperbilirubinemija
občasni	hepatitis, holelitiaza ^a , holestaza ^a
redki	hepatosplenomegalija, holecistitis ^a
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti	izpuščaj
občasni	srbenje, multiformni eritem ^{a,b} , toksične kožne erupcije ^{a,b} , sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urtikarija, alopecija
redki	Stevens-Johnsonov sindrom ^{a,b} , vezikulobulozen izpuščaj, ekcem, vazodilatacija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
občasni	mialgija, mišična atrofija, artralgiya
redki	miopatija

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni sečil</i>	
občasni	nefrolitiaz ^a , hematurija, proteinurija, polakisurija, intersticijski nefritis, kronična ledvična bolezen ^a
redki	bolečina v ledvicah
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	utrujenost
občasni	zvišana telesna temperatura, astenija, bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje
redki	motnje hoje

^a Te neželene učinke so odkrili med spremljanjem zdravil po prihodu na trg, njihova pogostnost pa je ocenjena s pomočjo statističnega izračuna na podlagi celotnega števila bolnikov, ki so bili izpostavljeni atazanavirju (z ritonavirjem ali brez njega) v randomiziranih nadzorovanih ali drugih razpoložljivih kliničnih preskušanjih (n = 2321).

^b Za podrobnosti glejte Opis izbranih neželenih učinkov.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom imunske reaktivacije in avtoimunske bolezni

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis), čas do njihovega nastanka pa je spremenljiv. Pojavijo se lahko tudi več mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Osteonekroza

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju. Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Presnovni parametri:

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Kožni izpuščaj in z njim povezani sindromi

Izpuščaji so običajno blagi do zmerni makulopapulozni izbruhi na koži, ki se lahko pojavijo v prvih 3 tednih po uvedbi zdravljenja z atazanavirjem.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, so poročali o pojavu Stevens-Johnsonovega sindroma, multiformnega eritema, toksičnih izbruhov na koži in sindroma medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Za kobicistat, sestavino zdravila EVOTAZ, se je izkazalo, da zmanjša ocenjeni kreatininski očistek, kar je posledica zaviranja tubulne sekrecije kreatinina. Povečanje vrednosti kreatinina v serumu od izhodišča, ki je izključno posledica zaviralnega učinka kobicistata, na splošno ne presega 0,4 mg/dl.

V študiji GS-US-216-0114 je do zmanjšanja ocenjenega kreatininskega očistka prišlo kmalu po uvedbi zdravljenja s kobicistatom, nato pa so se vrednosti ustalile. Povprečna ($\pm$ SD) sprememba ocene glomerulne filtracije (eGFR) po Cockcroft-Gaultovi metodi je po 144 tednih zdravljenja v skupini z atazanavirjem, okrepljenim s kobicistatom, ter fiksno kombinacijo emtricitabina in tenofovirja DF

znašala $-15,1 \pm 16,5$ ml/min, v skupini z atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, ter fiksno kombinacijo emtricitabina in tenofovirja DF pa $-8,0 \pm 16,8$ ml/min.

Učinki na jetra

Med 144-tedenskim zdravljenjem v študiji GS-US-216-0114 je bila hiperbilirubinemija ($> 1 \times \text{ZMN}$; zgornja meja normalne vrednosti) pogosta: 97,7 % v skupini z atazanavirjem, okrepljenim s kobicistatom, ter fiksno kombinacijo emtricitabina in tenofovirja DF, in 97,4 % v skupini z atazanavirjem, okrepljenim z ritonavirjem, ter fiksno kombinacijo emtricitabina in tenofovirja DF. Vendar pa je bil odstotek bolnikov z vrednostjo celokupnega bilirubina $> 2 \times \text{ZMN}$ v skupini, ki je prejela atazanavir, okrepljen s kobicistatom, večji kot v skupini, ki je prejela atazanavir, okrepljen z ritonavirjem (88,0 % v primerjavi z 80,9 %). Delež prekinitev zdravljenja v študiji zaradi neželenih učinkov, povezanih z bilirubinom, je bil majhen in podoben v obeh skupinah (4,9 % v skupini z okrepitevijo s kobicistatom in 4,0 % v skupini z okrepitevijo z ritonavirjem). Povečanje vrednosti alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze za $> 3 \times \text{ZMN}$ so zabeležili pri 12,8 % bolnikov iz skupine okrepitve s kobicistatom in 9,0 % bolnikov iz skupine okrepitve z ritonavirjem.

Laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti

Najpogostejše laboratorijsko ugotovljene nepravilnosti pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale atazanavir in enega ali več NRTI-jev, je bilo zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina, predvsem zvišanje vrednosti indirektnega [nekonjugiranega] bilirubina (87 %, stopnja 1, 2, 3 ali 4). Zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 so zabeležili pri 37 % bolnikov (stopnje 4 pri 6 %). Pri predhodno že zdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 95 tednov, se je zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 pojavilo pri 53 % bolnikov. Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, ki so atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan prejeli v povprečju 96 tednov, se je zvišanje vrednosti celokupnega bilirubina stopnje 3 ali 4 pojavilo pri 48 % bolnikov (glejte poglavje 4.4).

Druge izrazite laboratorijske nepravilnosti (stopnje 3 ali 4), o katerih so poročali pri ≥ 2 % bolnikov, ki so prejeli atazanavir in enega ali več NRTI-jev, so: zvišanje kreatin-kinaze (7 %), zvišanje alanin-aminotransferaze/serumske glutamat-piruvat-transaminaze (ALT/SGPT) (5 %), zmanjšanje števila nevtrofilcev (5 %), zvišanje aspartat-aminotransferaze/serumske glutamat-oksalacetat-transaminaze (AST/SGOT) (3 %) in zvišanje lipaze (3 %).

Dva odstotka bolnikov, ki so se zdravili z atazanavirjem, sta imela sočasno zvišane vrednosti ALT/AST stopnje 3–4 in celokupnega bilirubina stopnje 3–4.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 3 mesece do < 12 let

V kliničnih študijah je zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 3 mesece do manj kot 18 let, z atazanavirjem v povprečju trajalo 115 tednov. V teh študijah je bil varnostni profil na splošno primerljiv z varnostnim profilom pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih so poročali o asimptomatskem atrioventrikularnem bloku prve (23 %) in druge (1 %) stopnje. Od laboratorijskih nepravilnosti so pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli atazanavir, najpogosteje poročali o zvišanju vrednosti celokupnega bilirubina ($\geq 2,6$ -kratna ZMN, stopnja 3–4), in sicer pri 45 % bolnikov.

Pediatrični bolniki, stari od 12 let do < 18 let, in s telesno maso večjo od 35 kg

Varnost uporabe atazanavirja s kobicistatom in dvema NRTI-jema ($N = 14$) so vrednotili pri z virusom HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, starih od 12 do < 18 let, ki so bili v virusni supresiji. Vrednotenje je v odprti klinični študiji (GS-US-216-0128) trajalo 48 tednov. V tej študiji je bil varnostni profil atazanavirja in kobicistata podoben varnostnemu profilu pri odraslih.

Druge posebne populacije

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali hepatitisa C

Pri sočasno okuženih bolnikih z hepatitisom B in/ali C je verjetnost za izhodiščno zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz večja kot pri bolnikih brez kroničnega virusnega hepatitisa. Razlik v pogostnosti zvišanja vrednosti bilirubina med temi bolniki in bolniki brez virusnega hepatitisa niso opazili. Pogostnost med zdravljenjem nastalega hepatitisa ali zvišanja vrednosti aminotransferaz pri sočasno okuženih bolnikih je bila primerljiva med atazanavirjem in primerjalnimi shemami zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s sočasno kronično okužbo z virusom hepatitisa B ali hepatitisa C:

V študiji GS-US-216-0114 je bilo 3,6 % bolnikov pozitivnih za površinski antigen virusa hepatitisa B in 5,3 % bolnikov seropozitivnih za virus hepatitisa C. Bolniki s pomembnimi nepravilnostmi, ugotovljenimi pri preiskavah delovanja jeter, so na splošno imeli nenormalne izhodiščne vrednosti aminotransferaz (AST ali ALT), kronično ali akutno okužbo z virusom hepatitisa B ali C kot osnovno bolezen, so se sočasno zdravili s hepatotoksičnimi zdravili (npr. izoniazid) ali pa so imeli anamnezo alkoholizma ali zlorabe alkohola.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila EVOTAZ pri človeku so omejene.

Za preveliko odmerjanje zdravila EVOTAZ ni specifičnega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja zdravila EVOTAZ je treba bolnika nadzirati glede pojava znakov toksičnosti. Zdravljenje mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in EKG, ter opazovanje kliničnega stanja bolnika. Ker se atazanavir in kobicistat obsežno presnavljata v jetrih in močno vezeta na proteine, je malo verjetno, da bi se ju z dializo lahko odstranilo v pomembnejšem obsegu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, protivirusna zdravila za zdravljenje okužb z virusom HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR15

Mehanizem delovanja

Zdravilo EVOTAZ je fiksna kombinacija odmerkov protivirusne učinkovine atazanavirja in ojačevalca farmakokinetike kobicistata.

Atazanavir

Atazanavir je azapeptidni zaviralec proteaz (PI; "protease inhibitor") virusa HIV-1. V z virusom HIV-1 okuženih celicah selektivno zavira virusno specifične beljakovine Gag-Pol, kar prepreči nastanek zrelih virionov in s tem okužbo drugih celic.

Kobicistat

Kobicistat je selektivni zaviralec encimskega mehanizma poddružine CYP3A citokroma P450. Kobicistat z zaviranjem presnove s CYP3A okrepi sistemsko izpostavljenost substratom za CYP3A,

kot je atazanavir, ki imajo omejeno biološko uporabnost in kratek razpolovni čas zaradi presnove s CYP3A.

Protivirusno delovanje *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir na celičnih kulturah kaže anti-HIV-1 aktivnost (vključno z vsemi testiranimi sevi) in anti-HIV-2 aktivnost.

Kobicistat

Kobicistat nima protivirusne aktivnosti.

Farmakodinamični učinki

Vpliv kobicistata na farmakokinetiko atazanavirja

Protiretrovirusni učinek zdravila EVOTAZ je posledica atazanavirja. Delovanje kobicistata kot stopnjevalca farmakokinetike atazanavirja je bilo dokazano v farmakokinetičnih preskušanjih. V teh farmakokinetičnih preskušanjih je bila izpostavljenost atazanavirju pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg skupaj s kobicistatom v odmerku 150 mg konsistentna z izpostavljenostjo pri okrepitevi z ritonavirjem v odmerku 100 mg. Zdravilo EVOTAZ je biološko enakovredno atazanavirju v odmerku 300 mg enkrat na dan v kombinaciji s kobicistatom v odmerku 150 mg enkrat na dan, sočasno uporabljenih v obliki samostojnih zdravil (glejte poglavje 5.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Predhodno nezdravljeni bolniki, okuženi z virusom HIV-1

Varnost in učinkovitost atazanavirja s kobicistatom pri z virusom HIV-1 okuženih bolnikih so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji 3. faze GS-US-216-0114. V študijo so bili vključeni z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki se predhodno še niso zdravili, in so imeli v izhodišču ocenjeni kreatininski očistek večji od 70 ml/min ($n = 692$).

Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli atazanavir v odmerku 300 mg s kobicistatom v odmerku 150 mg enkrat na dan ali atazanavir v odmerku 300 mg z ritonavirjem v odmerku 100 mg enkrat na dan, oboje s fiksnim osnovnim režimom, ki je vključeval 300 mg tenofovirja DF in 200 mg emtricitabina v obliki tablete s fiksno kombinacijo. Randomizacija je bila razslojena glede na presejalne vrednosti HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kopij/ml ali $> 100\,000$ kopij/ml). V obeh skupinah zdravljenja so vrednotili delež virološkega odziva, virološki odziv pa je bil opredeljen kot doseganje nedokazljivega virusnega bremena (< 50 HIV-1 RNA kopij/ml). Virusi so bili v izhodišču znano dovzetni za atazanavir, emtricitabin in tenofovir DF.

Demografske lastnosti bolnikov in izhodiščne značilnosti bolezni so bile v skupini, ki je prejela atazanavir s kobicistatom, podobne kot v skupini, ki je prejela atazanavir z ritonavirjem. Mediana starost bolnikov je bila 36 let (razpon: 19-70). Mediana izhodiščna vrednost HIV-1 RNA v plazmi je bila $4,81 \log_{10}$ kopij/ml (razpon: 3,21-6,44). Mediano izhodiščno število celic CD4⁺ je bilo 352 celic/mm^3 (razpon: 1-1455), 16,9 % bolnikov pa je imelo število celic CD4⁺ $\leq 200 \text{ celic/mm}^3$. Odstotek bolnikov z izhodiščnim virusnim bremenom $> 100\,000$ kopij/ml je bil 39,7 %. Izidi zdravljenja v 48. in 144. tednu študije GS-US-216-0114 so predstavljeni v preglednici 3.

Preglednica 3: Virološki izid randomiziranega zdravljenja v študiji GS-US-216-0114 v 48.^a in 144.^b tednu

	48. teden		144. teden	
	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir z ritonavirjem ^f (n = 348)	Atazanavir s kobicistatom ^f (n = 344)	Atazanavir z ritonavirjem ^f (n = 348)
Virološki uspeh HIV-1 RNA < 50 kopij/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Razlika zdravljenja	-2,2 % (95-% IZ = -7,4 %; 3,0 %)		-2,1 % (95-% IZ = -8,7 %; 4,5 %)	
Virološki neuspeh^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Brez viroloških podatkov v okviru 48. tedna ali 144. tedna	9 %	9 %	20 %	21 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi neželenih učinkov ali smrti ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
Prekinitev uporabe študijskega zdravila zaradi drugih razlogov in zadnja razpoložljiva vrednost HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Manjkajoči podatki, vendar pa uporaba študijskega zdravila	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a Okvir 48. tedna je med 309. in 378. dnevom (vključno z njima).

^b Okvir 144. tedna je med 967. in 1050. dnevom (vključno z njima).

^c Vključuje bolnike, ki so imeli v okviru 48. ali 144. tedna ≥ 50 kopij/ml, bolnike, ki so bili predčasno izključeni zaradi pomanjkanja ali izgube učinkovitosti, bolnike, ki so bili izključeni zaradi razlogov, ki niso bili neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje oziroma izguba učinkovitosti, in so imeli v času izključitve virološko vrednost ≥ 50 kopij/ml.

^d Vključuje bolnike, ki so bili izključeni zaradi neželenih učinkov ali smrti, kadar koli od 1. dneva do konca časovnega okvira, če zaradi tega v določenem okviru ni bilo viroloških podatkov o zdravljenju.

^e Vključuje bolnike, ki so bili izključeni zaradi razlogov, ki niso neželeni učinki, smrt ali pomanjkanje ali izguba učinkovitosti, npr. umik soglasja in izgubljeni za spremljanje.

^f In osnovni režim s fiksno kombinacijo 200 mg emtricitabina in 300 mg tenofovirja DF.

Kombinacija atazanavirja s kobicistatom ter emtricitabina in tenofovirja DF v fiksni kombinaciji je bila pri doseganju vrednosti HIV-1 RNA < 50 kopij/ml enakovredna (ni bila inferiorna) kombinaciji atazanavirja z ritonavirjem ter emtricitabina in tenofovirja DF v fiksni kombinaciji.

V študiji GS-US-216-0114 je povprečno povečanje števila celic CD4⁺ od izhodišča pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir, okrepljen s kobicistatom, v 48. tednu znašalo 213 celic/mm³, v 144. tednu pa 310 celic/mm³. Pri bolnikih, ki so prejeli atazanavir, okrepljen z ritonavirjem, pa je povprečno povečanje števila celic CD4⁺ od izhodišča v 48. tednu znašalo 219 celic/mm³, v 144. tednu pa 332 celic/mm³.

Odpornost

Profil odpornosti proti zdravilu EVOTAZ je posledica odpornosti proti atazanavirju. Kobicistat nima protivirusne aktivnosti, zato ne povzroča rezistenčnih mutacij virusa HIV.

Atazanavir

Pri zdravljenju z atazanavirjem brez okrepitve farmakokinetike v kliničnih preskušanjih, izvedenih pri bolnikih, ki se predhodno še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, je bila substitucija I50L, včasih v kombinaciji s spremembo A71V, značilna rezistenčna substitucija proti atazanavirju. Raven odpornosti proti atazanavirju se je gibala v razponu od 3,5- do 29-kratne brez znakov fenotipske navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila REYATAZ.

Atazanavir s kobicistatom

Podatki o razvoju odpornosti pri uporabi atazanavirja, okrepljenega s kobicistatom, so omejeni.

Pri analizi bolnikov, pri katerih je bilo zdravljenje z atazanavirjem v odmerku 300 mg skupaj s kobicistatom v odmerku 150 mg v študiji GS-US-216-0114 do 144. tedna neuspešno, so bili na voljo ovrednoteni genotipski podatki o izhodiščnih in pri zdravljenju neuspešnih izolatih za vseh 21 viroloških neuspehov v tej skupini zdravljenja (6 %, 21/344). Od 21 bolnikov so 3 bolniki razvili z emtricitabinom povezano rezistenčno substitucijo M184V. Noben bolnik ni razvil s tenofovirjem povezane rezistenčne substitucije K65R, K70E ali katere koli primarne rezistenčne substitucije, povezane z zaviralci proteaz. V skupini, ki je prejela atazanavir v odmerku 300 mg skupaj z ritonavirjem v odmerku 100 mg, so bili na voljo ovrednoteni genotipski podatki za vseh 19 viroloških neuspehov (5 %, 19/348). Od 19 bolnikov je 1 bolnik razvil z emtricitabinom povezano rezistenčno substitucijo M184V, brez s tenofovirjem ali z zaviralci proteaz povezanih rezistenčnih substitucij.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 3 mesece do < 12 let, ali s telesno maso manjšo od 35 kg

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom EVOTAZ za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pediatrični bolniki, stari od 12 let do < 18 let, in s telesno maso večjo od 35 kg

Varnost in učinkovitost atazanavirja s kobicistatom so vrednotili v odprti študiji faze 2/3 GS-US-216-0128 pri z virusom HIV-1 okuženih pediatričnih bolnikih, starih od 12 let do < 18 let, ki so bili v virusni supresiji, njihov ocenjeni kreatininski očistek v izhodišču pa je znašal ≥ 90 ml/min. Štirinajst bolnikov je prejelo atazanavir v odmerku 300 mg enkrat na dan s kobicistatom v odmerku 150 mg enkrat na dan ob osnovnem režimu zdravljenja, ki je vključeval dva NRTI-ja.

Mediana starost bolnikov je bila 14 let (razpon: 12 do 17), mediana telesna masa bolnikov pa 52,7 kg (razpon: 46,5 do 63,3). 71 % bolnikov je bilo moškega spola, 57 % bolnikov je bilo Azijcev, 29 % bolnikov belcev in 14 % bolnikov črncev. V izhodišču je 13/14 bolnikov imelo vrednost HIV-1 RNA v plazmi < 50 kopij/ml, en bolnik pa je imel vrednost HIV-1 RNA v plazmi = 50 kopij/ml.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem + kobicistatom, je mediano število CD4+ celic v izhodišču znašalo 770 celic/mm³ (razpon: 486 do 1765), vrednost CD4+% pa je znašala 33 % (razpon: 23 % do 45 %). V 48. tednu se je vrednost HIV-1 RNA < 50 kopij/ml ohranila pri 93 % bolnikov (13/14), mediana sprememba od izhodišča v število CD4+ celic je znašala 60 celic/mm³, vrednosti CD4+% pa 0,3 %. Trije od 14 bolnikov so bili izbrani za analizo odpornosti: pri 1 bolniku odpornosti proti proteazi ali reverzni transkriptazi niso ugotovili, pri dveh bolnikih pa podatki zaradi neuspelega testa niso znani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ena tableta zdravila EVOTAZ je po enkratnem peroralnem odmerku skupaj z lahkim obrokom pri zdravih osebah (n = 62) biološko enakovredna eni kapsuli atazanavirja (300 mg) in eni tableti kobicistata (150 mg).

V nadaljevanju navedene farmakokinetične lastnosti se nanašajo na atazanavir v kombinaciji s kobicistatom ali posamezne sestavine zdravila EVOTAZ.

Absorpcija

V preskušanju, v katerem so bolniki, okuženi z virusom HIV ($n = 22$) jemali atazanavir v odmerku 300 mg s kobicistatom v odmerku 150 mg enkrat na dan skupaj s hrano so bile vrednosti C_{max} , AUCtau in Ctau (povprečna vrednost $\pm$ SD) atazanavirja v stanju dinamičnega ravnovesja naslednje: C_{max} $3,9 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$, AUCtau $46,1 \pm 26,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{uro/ml}$ in Ctau $0,80 \pm 0,72$ $\mu\text{g/ml}$. Vrednosti C_{max} , AUCtau in Ctau (povprečna vrednost $\pm$ SD) kobicistata v stanju dinamičnega ravnovesja pa so bile naslednje: C_{max} $1,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, AUCtau $11,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{uro/ml}$ in Ctau $0,05 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$ ($n = 22$).

Vpliv hrane

Pri uporabi enkratnega odmerka zdravila EVOTAZ skupaj z lahkim obrokom (336 kcal, 5,1 g maščob, 9,3 g beljakovin) se je vrednost C_{max} atazanavirja povečala za 42 %, vrednost AUC atazanavirja za 28 %, vrednost C_{max} kobicistata za 31 %, vrednost AUC kobicistata pa za 24 % v primerjavi z uporabo na tešče. Pri uporabi enkratnega odmerka zdravila EVOTAZ skupaj s hrano z visoko vsebnostjo maščob (1038 kcal, 59 g maščob, 37 g beljakovin) se je vrednost C_{max} atazanavirja zmanjšala za 14 %, vrednost AUC atazanavirja ali izpostavljenost kobicistatu (C_{max} , AUC) pa se ni spremenila v primerjavi z uporabo na tešče. Po obroku z visoko vsebnostjo maščob se je 24-urna koncentracija atazanavirja zaradi zakasnele absorpcije povečala za približno 23 %. Mediana vrednost T_{max} se je z 2,0 ure povečala na 3,5 ure. V primerjavi z uporabo po lahkem obroku se je pri uporabi po obroku z visoko vsebnostjo maščob vrednost C_{max} zmanjšala za 36 %, vrednost AUC pa za 25 %, vendar pa je bila 24-urna koncentracija atazanavirja pri uporabi zdravila EVOTAZ skupaj z lahkim obrokom ali z obrokom z visoko vsebnostjo maščob podobna. Za okrepitev biološke uporabnosti je zdravilo EVOTAZ treba jemati skupaj s hrano.

Porazdelitev

Atazanavir

Vezava atazanavirja na serumske beljakovine pri človeku je v koncentracijskem razponu od 100 do 10 000 ng/ml približno 86-odstotna. Atazanavir se v podobnem obsegu veže na alfa-1-kisli glikoprotein (AAG) in albumin (89 % na prvega in 86 % na drugega pri 1000 ng/ml). Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ki so v študiji s ponavljajočim se odmerjanjem 12 tednov prejeli atazanavir v odmerku 400 mg enkrat na dan skupaj z lahkim obrokom, so atazanavir odkrili v cerebrospinalni tekočini in semenu.

Kobicistat

Vezava kobicistata na serumske beljakovine pri človeku je 97–98-odstotna. Povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi je 2.

Biotransformacija

Atazanavir

Študije, izvedene pri ljudeh, in študije *in vitro* na človeških jetrnih mikrosomih so pokazale, da se atazanavir v glavnem presnavlja z izoenzimom CYP3A4 v oksigenirane presnovke. Presnovki se nato izločijo z žolčem kot prosti ali glukuronidirani presnovki. Dodatna manj pomembna presnovna pot obsega N-dealkilacijo in hidrolizo. V plazmi so našli dva manj pomembna presnovka atazanavirja. Nobeden od presnovkov *in vitro* ni imel protivirusnega učinka.

Kobicistat

Kobicistat se presnavlja z oksidacijo, pri kateri sodelujeta CYP3A (glavna pot) in CYP2D6 (manj pomembna pot), in se ne glukuronidira. Po peroralni uporabi [^{14}C]kobicistata je 99 % cirkulirajoče radioaktivnosti v plazmi odpadlo na nespremenjeni kobicistat. V urinu in blatu so opazili nizke ravni presnovkov, ki ne prispevajo k zaviralnemu učinku kobicistata na CYP3A.

Izločanje

Atazanavir

Po enkratnem 400-mg odmerku [^{14}C]atazanavirja se je 79 % celotne radioaktivnosti izločilo z blatom, 13 % pa z urinom. Z blatom se je v obliki nespremenjenega zdravila izločilo približno 20 % uporabljenega odmerka, z urinom pa približno 7 %. Pri 2-tedenski uporabi v odmerku 800 mg enkrat na dan je povprečno izločanje nespremenjenega zdravila z urinom znašalo 7 %. Pri odraslih bolnikih, okuženih z virusom HIV ($n = 33$, kombinirane študije), je pri uporabi atazanavirja v odmerku 300 mg enkrat na dan in ritonavirja v odmerku 100 mg enkrat na dan skupaj z lahkim obrokom povprečni razpolovni čas atazanavirja v odmernem intervalu v stanju dinamičnega ravnovesja znašal 12 ur.

Kobicistat

Pri peroralni uporabi [^{14}C]kobicistata se je 86 % odmerka izločilo z blatom, 8,2 % pa z urinom. Mediani končni razpolovni čas kobicistata v plazmi po uporabi kobicistata znaša približno 3–4 ure.

Linearnost/nelinearnost

Atazanavir

Farmakokinetika atazanavirja je nelinearna. V razponu odmerkov od 200 mg do 800 mg enkrat na dan se vrednosti AUC in C_{max} povečajo bolj kot proporcionalno z odmerkom.

Kobicistat

Izpostavljenosti kobicistatu so nelinearne. V razponu odmerkov od 50 mg do 400 mg se povečajo bolj kot proporcionalno z odmerkom, kar je v skladu z zaviranjem mehanizma CYP3A.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Atazanavir

Pri zdravih osebah se je preko ledvic v nespremenjeni obliki izločilo približno 7 % uporabljenega odmerka atazanavirja. Farmakokinetični podatki o uporabi atazanavirja v kombinaciji s kobicistatom pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic niso na voljo. Uporabo atazanavirja so raziskovali pri odraslih bolnikih s hudo okvaro ledvic ($n = 20$), vključno z bolniki, ki so se zdravili s hemodializo. Bolniki so prejeli ponavljajoče se odmerke po 400 mg enkrat na dan. Študija ima sicer nekaj omejitev (npr. niso vrednotili koncentracij nevezanega zdravila), vendar pa rezultati kažejo, da se, v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic, pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, farmakokinetični parametri atazanavirja zmanjšajo za 30 % do 50 %. Mehanizem tega zmanjšanja ni znan (glejte poglavji 4.2 in 4.4.)

Kobicistat

Farmakokinetično študijo s kobicistatom so izvedli pri bolnikih brez okužbe z virusom HIV-1, ki so imeli hudo okvaro ledvic (ocenjeni kreatininski očistek manjši od 30 ml/min). Farmakokinetika kobicistata se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni pomembneje razlikovala od farmakokinetike pri zdravih osebah, kar se sklada z majhnim ledvičnim očistkom kobicistata.

Okvara jeter

Atazanavir

Atazanavir se v glavnem presnavlja in izloča preko jeter. Vpliva okvare jeter na farmakokinetiko atazanavirja pri uporabi skupaj s kobicistatom niso raziskovali. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro delovanja jeter lahko pri uporabi atazanavirja skupaj s kobicistatom pričakujemo povečanje koncentracij atazanavirja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se v glavnem presnavlja in izloča preko jeter. Farmakokinetično študijo s kobicistatom so izvedli pri osebah z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) brez okužbe z virusom HIV-1. Farmakokinetika kobicistata se pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni klinično pomembneje razlikovala

od farmakokinetike pri zdravih osebah. Vpliva hude okvare jeter (Child-Pugh C) na farmakokinetiko kobicistata niso raziskovali.

Starostniki

Pri starostnikih (osebe, stare 65 let ali starejše) farmakokinetike atazanavirja in kobicistata, samih ali v kombinaciji, niso vrednotili.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, stari od 3 mesece do < 12 let

Podatki o farmakokinetiki atazanavirja in kobicistata v kombinaciji pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesece do < 12 let, niso na voljo.

Pediatrični bolniki, stari od 12 let do < 18 let, in s telesno maso večjo od 35 kg

Pri pediatričnih bolnikih, starih od 12 let do < 18 let, ki so v študiji GS-US-216-0128 prejeli atazanavir, okrepljen s kobicistatom ($n = 14$), so bile izpostavljenosti atazanavirju in kobicistatu (AUC_{tau} , C_{max} in C_{trough}) višje (24 % do 180 %) kot pri odraslih, vendar pa te večje vrednosti ne veljajo za klinično pomembne, saj je bil varnostni profil pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih.

Spol

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki atazanavirja ali kobicistata glede na spol niso ugotovili.

Rasa

Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki atazanavirja ali kobicistata glede na etnično pripadnost niso ugotovili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 3-mesečni študiji toksičnosti peroralne uporabe atazanavirja in kobicistata pri podganah niso ugotovili toksikoloških interakcij, prav tako pa tudi niso opazili aditivnih ali sinergističnih toksičnih učinkov. Pri primerjavi s profilom posameznih učinkovin so vse ugotovitve lahko pripisali bodisi atazanavirju bodisi kobicistatu.

V *ex vivo* farmakološki študiji pri kuncih so izolirana srca izpostavili atazanavirju, kobicistatu ali kombinaciji atazanavirja in kobicistata. Vsaka posamezna učinkovina je imela učinke na kontraktilnost levega prekata in podaljšanje intervala PR pri koncentracijah, ki so bile vsaj 35-krat večje od koncentracij C_{max} prostega atazanavirja in kobicistata pri uporabi priporočenega odmerka za človeka. Pri kombinirani uporabi niso opazili jasnih aditivnih ali sinergističnih kardiovaskularnih učinkov pri koncentracijah atazanavirja in kobicistata, ki so bile vsaj 2-krat večje od koncentracij C_{max} prostega atazanavirja in kobicistata pri uporabi priporočenega odmerka za človeka.

V nadaljevanju navajamo predklinične podatke o varnosti, pridobljene s posameznima učinkovinama zdravila EVOTAZ.

Atazanavir

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, izvedenih na miših, podganah in psih, so bile z atazanavirjem povezane spremembe v glavnem omejene na jetra. Na splošno so obsegale minimalno do blago zvišanje vrednosti serumskega bilirubina in jetrnih encimov, vakuolizacijo in hipertrofijo jetrnih celic ter, le pri mišjih samicah, nekrozo posameznih jetrnih celic. Sistemska izpostavljenost miši (samci), podgan in psom atazanavirju pri odmerkih, ki so bili povezani s spremembami na jetrih, je bila vsaj tolikšna kot izpostavljenost človeka pri uporabi odmerka 400 mg enkrat na dan. Pri mišjih samicah je bila izpostavljenost atazanavirju pri odmerku, ki je povzročil nekrozo posameznih jetrnih celic, 12-krat večja od izpostavljenosti človeka pri uporabi odmerka 400 mg enkrat na dan. Vrednosti serumskega holesterola in glukoze so se pri podganah zvišale minimalno do blago, pri miših in psih pa se te vrednosti niso zvišale.

Med študijami *in vitro* je prišlo do 15-odstotnega zavrtja kloniranih človeških srčnih kalijevih kanalčkov (hERG), in sicer pri koncentraciji atazanavirja (30 μ M), kar ustreza 30-kratni koncentraciji proste učinkovine pri C_{max} pri človeku. Podobne koncentracije atazanavirja so za 13 % podaljšale trajanje akcijskega potenciala (APD₉₀) v študiji s kunčjimi Purkynjevimi vlakni. Elektrokardiografske spremembe (sinusna bradikardija, podaljšanje intervala PR, intervala QT in kompleksa QRS) so opazili le v prvih 2 tednih študije peroralne toksičnosti pri psih. Nadaljnja 9-mesečna študija peroralne toksičnosti pri psih ni pokazala z uporabo zdravila povezanih elektrokardiografskih sprememb. Klinični pomen teh predkliničnih podatkov ni znan. Potencialnih učinkov tega zdravila na srce pri človeku ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru prevelikega odmerjanja je treba upoštevati možnost podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.9).

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah je atazanavir spremenil estrusni cikel brez učinkov na parjenje in plodnost. Pri podganah in kuncih pri odmerkih, toksičnih za matere, niso opazili teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncv so pri poginulih ali moribundnih samicah ugotovili makroskopske lezije na želodcu in črevesu pri maternalnih odmerkih, 2- in 4-krat večjih od največjega odmerka, uporabljenega v definitivni študiji embrionalnega razvoja. Pri vrednotenju prednatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je atazanavir pri odmerkih, ki so bili toksični za matere, povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev. Sistemska izpostavljenost atazanavirju pri odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri materah, je bila vsaj tolikšna ali nekoliko večja kot izpostavljenost človeka pri uporabi odmerka 400 mg enkrat na dan.

Amesov test reverzних mutacij je bil za atazanavir negativen, toda *in vitro* so odkrili pojav kromosomskih aberacij, in sicer tako s presnovno aktivacijo kot brez nje. V študijah *in vivo* pri podganah atazanavir ni povzročil nastanka mikro jeder v kostnem mozgu, poškodb DNA v dvanajstniku (kometni test) ali nepredvidenega popravila DNA v jetrih ob plazemskih in tkivnih koncentracijah, ki so presegale koncentracije, klastogene *in vitro*.

V dolgoročnih študijah kancerogenosti atazanavirja pri miših in podganah so večjo pojavnost benignih jetrnih adenomov odkrili samo pri mišjih samicah. Večja pojavnost benignih jetrnih adenomov pri mišjih samicah je verjetno posledica citotoksičnih jetrnih sprememb, ki se kažejo z nekrozami posameznih jetrnih celic. Ocenjujejo, da to pri predvidenih terapevtskih izpostavljenostih za človeka ni pomembno. Pri samcih miši ali podgan tumorogenih sprememb niso odkrili.

Atazanavir je v *in vitro* študiji očesnega draženja povečal opalescenco goveje roženice, kar kaže, da bi ob neposrednem stiku z očesom lahko povzročil draženje.

Kobicistat

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah vplivov na razvoj pri podganah in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Pri podganah so se pri odmerku, ki je bil pomembno toksičen za matere, pojavile spremembe v zakostenitvi hrbtenice in prsnice plodov.

Študije pri kuncih *ex vivo* in pri psih *in vivo* kažejo, da ima kobicistat pri povprečnih koncentracijah, ki so vsaj 10-krat večje od izpostavljenosti človeka pri uporabi priporočenega dnevnega odmerka 150 mg, majhen potencial za podaljšanje intervala QT, da lahko nekoliko podaljša interval PR ter zmanjša delovanje levega prekata.

Dolgoročna študija kancerogenosti kobicistata pri podganah je pokazala tumorogeni potencial, specifičen za to vrsto, ki pa se smatra za nepomembnega za človeka. Dolgoročne študije kancerogenosti pri miših niso pokazale kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460(i))
premreženi natrijev karmelozat (E468)
natrijev karboksimetilškrob
krospovidon (E1202)
stearinska kislina (E570)
magnezijev stearat (E470b)
hidroksipropilceluloza (E463)
silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga

hipromeloza (hidroksipropilmetil celuloza, E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprta z za otroke varno polipropilensko zaporko. Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in silikagel kot sušilno sredstvo.

Na voljo sta naslednji velikosti pakiranj: škatla z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatla z 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1025/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. julij 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 27. marec 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**BESEDILO NA ŠKATLI IN NALEPKI PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata) in 150 mg kobicistata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet
90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1025/001 30 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1025/002 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

evotaz

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EVOTAZ in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EVOTAZ
3. Kako jemati zdravilo EVOTAZ
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EVOTAZ
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EVOTAZ in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo EVOTAZ vsebuje dve učinkovini:

- **atazanavir, ki deluje proti virusom (ali retrovirusom).** Spada v skupino *zaviralcev proteaz*. Ta zdravila delujejo na okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) tako, da zavrejo nastajanje beljakovine, ki jo virus HIV potrebuje za svoje razmnoževanje. Na ta način se zmanjša količina virusa HIV v telesu in posledično okrepi imunski sistem. Atazanavir tako zmanjša tveganje za razvoj bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV.
- **kobicistat (stopnjevalec farmakokinetike), ki okrepi učinke atazanavirja in tako izboljša njegovo delovanje.** Kobicistat okužbe z virusom HIV ne zdravi neposredno, temveč le poveča koncentracijo atazanavirja v krvi. Deluje tako, da upočasni razpad atazanavirja, zaradi česar se atazanavir dlje časa zadrži v telesu.

Zdravilo EVOTAZ lahko uporabljajo odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši, s telesno maso najmanj 35 kg), okuženi z virusom HIV, ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Zdravilo se predpisuje v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV za nadzor okužbe z virusom HIV. Zdravnik vam bo pojasnil, katera kombinacija teh zdravil z zdravilom EVOTAZ je za vas najprimernejša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo EVOTAZ

Ne jemljite zdravila EVOTAZ

- **če ste alergični** na atazanavir, kobicistat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- **če imate zmerno do hudo okvaro jeter.**
- **če jemljete katero od naslednjih zdravil:** glejte tudi *Druga zdravila in zdravilo EVOTAZ*
rifampicin (antibiotik za zdravljenje tuberkuloze).
 - karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (uporabljamo jih za preprečevanje epileptičnih napadov).
 - apalutamid, enkorafenib, ivozidenib (uporabljamo jih za zdravljenje raka).

- astemizol ali terfenadin (pogosto ju uporabljamo za zdravljenje simptomov alergije, ti zdravili sta lahko na voljo tudi brez recepta); cisaprid (uporabljamo ga za zdravljenje zatekanja želodčne vsebine nazaj v požiralnik ali zgage); pimoziid (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije); amiodaron, dronedaron, kinidin, lidokain (v obliki injekcij) ali bepridil (uporabljamo jih za zdravljenje motenj srčnega ritma); ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, ergometrin in metilergonovin (uporabljamo jih za zdravljenje glavobolov) in alfuzosin (uporabljamo ga za zdravljenje povečane prostate).
- kvetiapin (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresije); lurasidon (uporabljamo ga za zdravljenje shizofrenije).
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*, zdravilo rastlinskega izvora).
- triazolam in peroralne (ki se jih jemlje skozi usta) oblike midazolama (uporabljamo jih kot pomoč pri težavah s spanjem in/ali za ublažitev tesnobe).
- simvastatin, lovastatin in lomitapid (uporabljamo jih za zniževanje vrednosti holesterola v krvi).
- avanafil (uporabljamo ga za zdravljenje erektilne disfunkcije).
- kolhicin (uporabljamo ga za zdravljenje protina), če imate težave z jetri in/ali ledvicami.
- dabigatran in ticagrelor (uporabljamo ju za preprečevanje in zmanjševanje nastanka krvnih strdkov).
- zdravila, ki vsebujejo grazoprevir, vključno s fiksno kombinacijo elbasvir/grazoprevir in fiksno kombinacijo glekaprevir/pibrentasvir (uporabljamo jih za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C).

Med zdravljenjem z zdravilom EVOTAZ ne smete uporabljati sildenafila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Sildenafil uporabljamo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije. Če sildenafil uporabljate za zdravljenje erektilne disfunkcije, o tem obvestite zdravnika.

Če jemljete katero od navedenih zdravil, o tem takoj obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri nekaterih bolnikih je pred uvedbo zdravljenja ali med zdravljenjem z zdravilom EVOTAZ potrebna posebna previdnost. Pred začetkom jemanja zdravila EVOTAZ se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo EVOTAZ okužbe z virusom HIV ne ozdravi. Kljub zdravljenju se še vedno lahko razvijejo okužbe ali druge bolezni, povezane z okužbo z virusom HIV.

Zdravnika morate obvestiti:

- če imate težave z jetri.
- v primeru pojava znakov ali simptomov žolčnih kamnov (bolečina v desnem predelu telesa). Pri bolnikih, ki so jemali atazanavir, sestavino zdravila EVOTAZ, so poročali o pojavu žolčnih kamnov.
- če imate hemofilijo tipa A ali B. Opazite lahko pogostejše krvavitve.
- če imate težave z ledvicami ali se zdravite s hemodializo. Pri bolnikih, ki so se zdravili z atazanavirjem, sestavino zdravila EVOTAZ, so poročali o pojavu ledvičnih kamnov. Če se pojavijo znaki ali simptomi ledvičnih kamnov (bolečina v ledvenem predelu, kri v urinu, bolečina pri uriniranju), o tem nemudoma obvestite zdravnika.
- če za zaščito pred nosečnostjo jemljete peroralne kontraceptive (**kontracepcijske tabletki**). Če za preprečevanje nosečnosti trenutno jemljete peroralne kontraceptive ali uporabljate kontracepcijske obliže, morate uporabljati še dodatno ali drugačno obliko kontracepcije (npr. kondom).

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV (AIDS-om) in predhodno oportunistično okužbo se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe z virusom HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja, povezani s prejšnjimi okužbami. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odziva, ki omogoča telesu, da se brani pred okužbami, ki so bile prej prisotne brez izraženih simptomov. Če opazite kakršne koli znake okužbe, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb pa se po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije (hitro ali nepravilno utripanje srca), tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so med drugimi lahko tudi trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom EVOTAZ, so poročali o pojavu hiperbilirubinemije (zvišanje vrednosti bilirubina v krvi). Znak je lahko blago rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic. Če opazite katerega koli od teh simptomov, o tem obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom EVOTAZ, se lahko pojavi resen kožni izpuščaj, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. V primeru pojava kožnega izpuščaja o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Zdravilo EVOTAZ lahko vpliva na delovanje ledvic.

Če opazite spremembo srčnega utripa (spremembe srčnega ritma), o tem obvestite zdravnika.

Otroci

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 12 let, ali s telesno maso, manjšo od 35 kg, saj uporaba zdravila EVOTAZ v tej populaciji bolnikov ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo EVOTAZ

Zdravila EVOTAZ ne smete jemati skupaj z nekaterimi drugimi zdravili. Ta zdravila so navedena na začetku poglavja 2 pod naslovom Ne jemljite zdravila EVOTAZ.

So pa še nekatera druga zdravila, ki jih ne smete jemati skupaj z zdravilom EVOTAZ ali pa je v primeru sočasnega jemanja treba njihov način uporabe spremeniti. Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še posebej pomembno je, da zdravnika obvestite o naslednjih:

- zdravila, ki vsebujejo ritonavir ali kobicistat (ojačevalci).
- druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. indinavir, didanozin, dizoproksiltenofovirat, alafenamidtenofovirat, efavirenz, etravirin, nevirapin in maravirok).
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (uporabljamo jih za zdravljenje hepatitisa C).
- sildenafil, vardenafil in tadalafil (uporabljamo jih za zdravljenje moške impotence [erektilna disfunkcija]).
- če jemljete peroralne kontraceptive (kontracepcijske tabletko). Uporabljajte tudi dodatno ali drugačno obliko kontracepcije (npr. kondom).
- vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolezni, povezanih z želodčno kislino ("zgago") (npr. antacidi, antagonisti histaminskih receptorjev H_2 in zaviralci protonske črpalke, kot je omeprazol).
- dizopiramid, flekainid, meksiletin, propafenon, digoksin, bosentan, amlodipin, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil, diltiazem, metoprolol in timolol (zdravila za zniževanje zvišanega krvnega tlaka, upočasnitev srčnega utripa ali uravnavanje srčnega ritma).
- atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin in rosuvastatin (uporabljamo jih za zniževanje vrednosti holesterola v krvi).

- salmeterol (uporabljamo ga za zdravljenje astme).
- ciklosporin, takrolimus in sirolimus (zdravila za zaviranje imunskega odziva).
- nekateri antibiotiki (rifabutin in klaritromicin).
- ketokonazol, itraconazol, vorikonazol in flukonazol (zdravila za zdravljenje glivičnih okužb).
- metformin (uporabljamo ga za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2).
- varfarin, apiksaban, edoksaban, klopidoogrel in rivaroksaban (uporabljamo jih za preprečevanje nastanka krvnih strdkov).
- irinotekan, dasatinib, nilotinib, vinblastin in vinkristin (uporabljamo jih za zdravljenje rakavih bolezni).
- trazodon (uporabljamo ga za zdravljenje depresije).
- perfenazin, risperidon, tioridazin, midazolam (v obliki injekcij), buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam in zolpidem (uporabljamo jih za zdravljenje bolezni živčevja).
- buprenorfin (uporabljamo ga za zdravljenje zasvojenosti z opiodi in lajšanje bolečine).
- elagoliks (uporabljamo ga za zdravljenje bolečine pri endometriozi).
- fostamatinib (uporabljamo ga za zdravljenje odraslih z majhnim številom trombocitov).

Pomembno je, da zdravnika obvestite tudi, če jemljete kortikosteroide, vključno z deksametazonom, betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju glede pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.

Nosečnost in dojenje

Zdravila EVOTAZ se ne sme uporabljati med nosečnostjo, ker so lahko vrednosti zdravila v krvi med nosečnostjo znižane in ne zagotavljajo zadostnega nadzora virusa HIV. Če zanosite v času zdravljenja z zdravilom EVOTAZ, vam bo zdravnik morda predpisal drugačno zdravljenje.

Atazanavir, sestavina zdravila EVOTAZ, se izloča v materino mleko. Ni znano, ali se kobicistat, druga sestavina zdravila EVOTAZ, izloča v materino mleko, vendar je bilo dokazano, da se izloča v mleko pri živalih. Bolnice med zdravljenjem z zdravilom EVOTAZ ne smejo dojeti.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri bolniki so pri jemanju atazanavirja ali kobicistata, učinkovin zdravila EVOTAZ, poročali o pojavu omotice. V primeru omotice ali vrtoglavice ne vozite, ne upravljajte orodij ali strojev in se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo EVOTAZ

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če boste zdravilo jemali natančno po zdravnikovih navodilih, bo dosežena polna učinkovitost zdravila, tveganje za razvoj odpornosti virusa HIV pa se bo zmanjšalo.

Priporočeni odmerek zdravila EVOTAZ za odrasle in mladostnike (stare 12 let in starejše, s telesno maso najmanj 35 kg) je ena tableta enkrat na dan v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Tableto vzemite peroralno (skozi usta) skupaj s hrano. Tablete imajo slab okus, zato tableto pogoltnite celo. Tablet ne smete drobiti ali žvečiti. To bo pomagalo zagotoviti, da dobite celoten odmerek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EVOTAZ, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli prevelik odmerek zdravila EVOTAZ, se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo EVOTAZ

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila EVOTAZ in od tega še ni minilo več kot 12 ur, pozabljeni odmerek vzemite takoj skupaj s hrano, nato pa nadaljujte z jemanjem zdravila ob običajnem času. Če je od pozabljenega odmerka zdravila EVOTAZ minilo že več kot 12 ur, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite le naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Pomembno je, da zdravilo EVOTAZ ali druga zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV jemljete redno.

Če ste prenehali jemati zdravilo EVOTAZ

Zdravila EVOTAZ ne smete prenehati jemati, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite karkoli neobičajnega, o tem obvestite zdravnika.

Pri jemanju zdravila EVOTAZ se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- rumenkasta obarvanost kože ali očesnih beločnic
- siljenje na bruhanje

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišane vrednosti bilirubina v krvi
- bruhanje, driska, bolečina ali neugodje v želodcu, prebavne motnje, napihnjen ali napet trebuh, vetrovi (flatulenca)
- glavobol, omotica
- izjemna utrujenost
- povečanje apetita, okvara čuta za okušanje, suha usta
- težave s spanjem, neobičajne sanje, bolezenska zaspanost
- izpuščaj

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nepravilno bitje srca, ki lahko ogrozi življenje (torsade de pointes)
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- vnetje jeter
- vnetje trebušne slinavke, vnetje želodca
- alergijske reakcije s kožnim izpuščajem, zvišano telesno temperaturo, zvišano vrednostjo jetrnih encimov, ugotovljenih pri krvnih preiskavah, povečanjem števila določene vrste belih krvnih celic [eozinofilija] in/ali povečanjem bezgavk (glejte poglavje 2)
- hudo otekanje kože in drugih tkiv, najpogosteje ustnic ali oči
- omedlevica, visok krvni tlak
- bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura
- oteženo dihanje
- nastanek ledvičnih kamnov, vnetje ledvic, kri v urinu, presežek beljakovin v urinu, pogosto uriniranje, kronična ledvična bolezen (kako dobro delujejo vaše ledvice)
- žolčni kamni
- zmanjšanje mišične mase, bolečina v sklepu, bolečine v mišicah
- povečanje dojk pri moških
- depresija, tesnoba, motnje spanja

- neobičajna utrujenost ali oslabelost
- izguba apetita, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase
- dezorientiranost, izguba spomina
- odrevenelost, oslabelost, zbadanje ali bolečina v rokah ali nogah
- razjede v ustih in herpes
- srbeč kožni izpuščaj, neobičajno izpadanje ali redčenje las, srbenje

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- alergijska reakcija s hudim kožnim izpuščajem, zvišano telesno temperaturo in povečanjem bezgavk (Stevens-Johnsonov sindrom) (glejte poglavje 2).
- hitro ali nepravilno bitje srca (podaljšanje intervala QTc)
- povečanje jeter in vranice
- vnetje žolčnika
- bolečina v ledvicah
- oteklina
- vidno nakopičenje tekočine pod kožo, kožni izpuščaj, razširjenost žil
- nenormalen način hoje
- bolečina, občutljivost ali oslabelost mišic, ki ni posledica telesnega napora

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EVOTAZ

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EVOTAZ

- Učinkovini sta atazanavir in kobicistat. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg atazanavirja (v obliki sulfata) in 150 mg kobicistata.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete - mikrokristalna celuloza (E460(i)), premreženi natrijev karmelozat (E468), natrijev karboksimetilškrob, kros повідon (E1202), stearinska kislina (E570), magnezijev stearat (E470b), hidroksipropilceluloza (E463) in silicijev dioksid (E551).
Filmska obloga - hipromeloza (hidroksipropilmetil celuloza, E464), titanov dioksid (E171), smukec (E553b), triacetin (E1518) in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila EVOTAZ in vsebina pakiranja

EVOTAZ filmsko obložene tablete so rožnate, ovalne, obojestransko izbočene, velike približno 19 mm x 10,4 mm, z oznako "3641" na eni in brez oznak na drugi strani.

EVOTAZ filmsko obložene tablete so na voljo v plastenkah s 30 tabletami. Na voljo sta naslednji velikosti pakiranj: škatla z 1 plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami in škatla z 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.