

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sulfat de atazanavir care corespunde la atazanavir 300 mg și cobicistat 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare roz, cu dimensiuni de aproximativ 19 mm x 10,4 mm, inscripționat cu "3641" pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EVOTAZ este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul de tip 1 al imunodeficienței umane dobândite (HIV-1) la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală mai mare de 35 kg) fără mutații cunoscute asociate rezistenței la atazanavir (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic experimentat în abordarea terapeutică a infecției cu HIV.

Doze

Doza recomandată de EVOTAZ la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală mai mare de 35 kg) este de un comprimat o dată pe zi administrat oral, cu alimente (vezi pct. 5.2).

Recomandări referitoare la dozele omise

Dacă EVOTAZ nu se administrează în interval de 12 ore de la momentul în care este administrat de obicei, pacienții trebuie instruiți să ia doza prescrisă de EVOTAZ cât mai curând posibil, cu alimente. În cazul în care acest lucru este observat la după mai mult de 12 ore de la momentul în care este administrat de obicei, doza omisă nu trebuie luată, iar pacientul trebuie să reia schema de administrare obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza eliminării renale foarte limitate a cobicistat și atazanavir, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei de EVOTAZ pentru pacienții cu insuficiență renală.

Nu se recomandă utilizarea EVOTAZ la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

S-a demonstrat că administrarea cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei prin inhibarea secreției tubulare a creatininei, fără afectarea funcției glomerulare renale preexistente. Tratamentul cu

EVOTAZ nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei sub 70 ml/minut în cazul în care orice alt medicament administrat concomitent (de exemplu emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil sau adefovir) necesită ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există date farmacocinetice privind utilizarea EVOTAZ la pacienții cu insuficiență hepatică.

Atazanavir și cobicistat sunt metabolizate de sistemul hepatic. Atazanavir trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh). Cu toate acestea, atazanavir nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh) până la severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh). Nu este necesară ajustarea dozei de cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Cobicistat nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și nu este recomandat la acești pacienți.

EVOTAZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. EVOTAZ nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Copii de la naștere până la vârsta de 3 luni

EVOTAZ nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 luni din motive legate de probleme referitoare la siguranță, în special luând în considerare riscul posibil de icter nuclear asociat cu componenta atazanavir.

Copii de la 3 luni până la < 12 ani sau cu greutatea corporală < 35 kg

Siguranța și eficacitatea EVOTAZ la copiii și adolescenții cu vârsta mai mică de 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Sarcină și perioadă postnatală

Tratamentul cu EVOTAZ în timpul sarcinii determină o expunere scăzută la atazanavir. Prin urmare, tratamentul cu EVOTAZ nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu EVOTAZ trebuie să li se înlocuiască tratamentul cu o schemă terapeutică alternativă (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mod de administrare

EVOTAZ trebuie administrat pe cale orală cu alimente (vezi pct. 5.2). Comprimatul filmat trebuie înghițit întreg și nu trebuie mestecat, sfărâmat, tăiat sau zdrobit.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente care sunt inductori puternici ai izoformei CYP3A4 a citocromului P450 din cauza riscului de pierdere a efectului terapeutic (vezi pct. 4.5):

- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină (antiepileptice)
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) (preparat pe bază de plante)
- rifampicină (antimicrobacterian)

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente din cauza riscului de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5):

- colchicină, atunci când este utilizată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (medicament pentru tratamentul gutei) (vezi pct. 4.5)

- sildenafil - atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru administrarea concomitentă în tratamentul disfuncției erectile), avanafil (inhibitori ai enzimei PDE5)
- dabigatran (anticoagulant)
- simvastatină și lovastatină (inhibitori ai HMG-CoA reductazei) (vezi pct. 4.5)
- lomitapidă (medicament care modifică profilul lipidic)
- medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic C) (vezi pct. 4.5)
- medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.5)
- substraturi ale CYP3A4 sau ale izoformei UGT1A1 a UDP-glucuronil transferazei care au un indice terapeutic mic:
 - alfuzosin (antagonist al receptorului adrenergic alfa-1)
 - amiodaronă, bepridil, dronedaronă, chinidină, lidocaină administrată sistemic (antiaritmice/antianginoase)
 - astemizol, terfenadină (antihistaminice)
 - cisapridă (medicament pentru motilitatea gastro-intestinală)
 - derivați de ergot (de exemplu, dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergonovină)
 - pimozidă, quetiapină, lurasidonă (antipsihotice/neuroleptice) (vezi pct. 4.5)
 - ticagrelor (inhibitor al agregării plachetare)
 - triazolam, midazolam administrate pe cale orală (sedative/hipnotice) (pentru precauțiile privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică moderată până la severă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Alegerea tratamentului cu EVOTAZ la pacienți trebuie să se bazeze pe testarea individuală a rezistenței virale și pe istoricul tratamentelor administrate pacientului respectiv (vezi pct. 5.1).

Sarcină

S-a demonstrat că tratamentul cu atazanavir/cobicistat 300/150 mg în timpul celui de-al doilea și celui de-al treilea trimestru de sarcină determină o expunere scăzută la atazanavir. Concentrațiile plasmatice de cobicistat scad, iar aceasta poate duce la o potențare insuficientă a concentrațiilor plasmatice de atazanavir. Reducerea substanțială a expunerii la atazanavir poate duce la eșec virusologic și poate determina un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV de la mamă la făt. Prin urmare, tratamentul cu EVOTAZ nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu EVOTAZ trebuie să li se înlocuiască tratamentul cu o schemă terapeutică alternativă (vezi pct. 4.2 și 4.6).

Pacienți cu afecțiuni concomitente

Insuficiența hepatică

Utilizarea EVOTAZ este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă. EVOTAZ trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

Atazanavir

Atazanavir este metabolizat preponderent la nivel hepatic și, de aceea, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 5.2). Siguranța și eficacitatea atazanavir la pacienții cu tulburări hepatice semnificative concomitente nu au fost stabilite. Pacienții cu hepatită cronică B sau C și care efectuează terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut pentru apariția reacțiilor adverse hepatice severe, care pot determina chiar deces (vezi pct. 4.8). În cazul efectuării tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, trebuie, de asemenea, citite informațiile conținute în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncție hepatică anterioară sau pacienții cu hepatită cronică activă prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și, de aceea, trebuie monitorizați conform standardelor de practică medicală. Dacă se observă la astfel de pacienți semne ale agravării bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului.

Cobicistat

Cobicistat nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh).

Insuficiența renală

Nu se recomandă utilizarea EVOTAZ la pacienții care efectuează hemodializă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Efecte asupra clearance-ului estimat al creatininei

S-a demonstrat că administrarea cobicistat determină scăderea clearance-ului estimat al creatininei prin inhibarea secreției tubulare a creatininei. Acest efect asupra creatininei serice, care determină o scădere a clearance-ului estimat al creatininei, trebuie luat în considerare în cazul utilizării EVOTAZ la pacienții la care clearance-ul estimat al creatininei se utilizează pentru determinarea terapiei clinice, inclusiv pentru ajustarea dozelor de medicamente administrate concomitent. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru cobicistat.

Tratamentul cu EVOTAZ nu trebuie inițiat la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 70 ml/minut, dacă unul sau mai multe dintre medicamentele administrate concomitent necesită ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (de exemplu emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil sau adefovir; vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Deoarece atazanavir și cobicistat se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca hemodializa sau dializa peritoneală să permită eliminarea în mod semnificativ a acestora (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În prezent, nu sunt date disponibile adecvate pentru a stabili dacă administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și cobicistat se asociază cu un risc mai mare de reacții adverse renale în comparație cu schemele terapeutice care includ tenofovir disoproxil fără cobicistat.

Prelungirea intervalului QT

În studiile clinice în care s-a utilizat atazanavir, una dintre componentele EVOTAZ, s-au observat prelungiri asimptomatice, dependente de doză, ale intervalului PR. Utilizarea medicamentelor cunoscute că determină prelungirea intervalului PR trebuie făcută cu precauție. La pacienții cu tulburări preexistente de conducere la nivel cardiac (bloc atrio-ventricular de gradul II sau mai înalt sau blocuri complexe de ramură), EVOTAZ trebuie utilizat cu precauție și doar dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile posibile (vezi pct. 5.1). Prescrierea EVOTAZ în asocieră cu medicamente care au potențial de a determina prelungirea intervalului QT și/sau la pacienți cu factori de risc preexistenți (bradicardie, sindrom congenital de QT prelungit, dezechilibre electrolitice [vezi pct. 4.8 și 5.3]) trebuie făcută cu precauție deosebită.

Pacienți cu hemofilie

La pacienți cu hemofilie A și B tratați cu inhibitori de proteaze s-au raportat creșterea incidenței sângerărilor, incluzând hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor de coagulare VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, s-a continuat tratamentul cu inhibitori de proteaze sau s-a reluat dacă tratamentul fusese întrerupt. S-a sugerat o relație de cauzalitate, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. De aceea, pacienții hemofilici trebuie avertizați asupra posibilității creșterii incidenței sângerărilor.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii

și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutatei corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatică și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

În studiile clinice, s-a demonstrat că atazanavir induce dislipidemie într-o măsură mai mică decât comparatorii.

Hiperbilirubinemie

La pacienții tratați cu atazanavir au apărut creșteri reversibile ale valorii bilirubinemiei indirecte (forma neconjugată) legate de inhibarea UDP-glucuronil transferazei (UGT) (vezi pct. 4.8). La pacienții tratați cu EVOTAZ, trebuie evaluate și alte etiologii ale creșterii valorilor concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor hepatice asociată cu valori crescute ale bilirubinemiei. Dacă icterul cutanat sau scleral creează disconfort pacientului, poate fi luată în considerare terapie antiretrovirală alternativă celei cu EVOTAZ.

De asemenea, administrarea de indinavir se asociază cu hiperbilirubinemie indirectă (forma neconjugată) datorită inhibării UGT. Nu s-a studiat administrarea EVOTAZ cu indinavir și, de aceea, aceasta nu se recomandă (vezi pct. 4.5).

Colelitiază

Colelitiiza a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat atazanavir (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. Dacă apar semne sau simptome de colelitiază, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Boală renală cronică

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică. Un mare studiu observațional prospectiv, a arătat o asociere între o incidență crescută a bolii renale cronice și expunerea cumulativă la scheme terapeutice care conține atazanavir / ritonavir, la pacienții infectați cu HIV cu o valoare a RFG_e (rată estimată a filtrării glomerulare) inițial normală. Această asociere a fost observată independent de expunerea la tenofovir disoproxil. Monitorizarea periodică a funcției renale a pacienților trebuie menținută pe toată durata tratamentului (vezi pct. 4.8).

Litiază renală

Litiază renală a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat atazanavir (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au necesitat spitalizare pentru tratament suplimentar și unii au avut complicații. În unele cazuri, litiază renală s-a asociat cu insuficiență renală acută sau insuficiență renală. Dacă apar semne sau simptome de litiază renală, se poate lua în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali și poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor preexistente. În mod specific, astfel de reacții s-au observat în primele săptămâni sau luni după inițierea TARC. Exemplele relevante sunt: retinita cu virus citomegalic, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptom de inflamație trebuie să fie evaluat și trebuie instituit tratament, atunci când este necesar. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării

imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu atazanavir, o componentă a EVOTAZ.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate la pacienții tratați cu atazanavir. Pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Tratamentul cu EVOTAZ sau cu orice alt medicament care conține atazanavir, trebuie întrerupt în cazul în care apar erupții cutanate tranzitorii severe.

Cele mai bune rezultate în abordarea terapeutică a acestor evenimente provin din diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a tratamentului cu oricare medicamente suspectate. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau sindrom DRESS asociat cu utilizarea EVOTAZ, tratamentul cu EVOTAZ nu trebuie reînceput.

Administrarea concomitentă cu medicamentele antiretrovirale

EVOTAZ este indicat pentru utilizarea în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV-1. EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care conțin aceleași componente active, inclusiv atazanavir, cobicistat sau combinații cu doze fixe care conțin cobicistat. EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu un alt medicament antiretroviral care necesită potențare farmacocinetică (de exemplu, un alt inhibitor de protează sau elvitegravir) deoarece nu au fost stabilite recomandări privind dozele pentru astfel de asocieri și aceasta poate duce la reducerea concentrațiilor plasmatice de atazanavir și/sau ale celui alt medicament antiretroviral, determinând pierderea efectului terapeutic și dezvoltarea rezistenței. Nu se recomandă administrarea concomitentă a EVOTAZ cu alți inhibitori de protează. Deoarece atazanavir este o componentă a EVOTAZ, nu este recomandată administrarea EVOTAZ concomitent cu nevirapină sau efavirenz (vezi pct. 4.5).

EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu ritonavir sau cu medicamente care conțin ritonavir din cauza efectelor farmacologice similare ale cobicistat și ritonavir asupra CYP3A (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni cu alte medicamente

Atazanavir este metabolizat, în principal, de către CYP3A4. Pe baza mecanismului de acțiune, cobicistat este un inhibitor puternic al CYP3A4 și un substrat al CYP3A. Administrarea EVOTAZ concomitent cu medicamente cu efect inductor asupra CYP3A4 este contraindicată sau nu este recomandată (vezi pct. 4.3 și 4.5), deoarece, pe lângă reducerea concentrației plasmatice de atazanavir din cauza inducerii CYP3A4, reducerea concentrațiilor plasmatice de cobicistat poate determina niveluri plasmatice insuficiente pentru a obține o potențare farmacocinetică adecvată a atazanavir.

În cazul administrării concomitente cu cobicistat, a fost observată creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate pe calea CYP3A (inclusiv atazanavir). Concentrațiile plasmatice mai mari ale medicamentelor administrate concomitent pot duce la creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice sau a reacțiilor adverse. În cazul medicamentelor metabolizate de către CYP3A, aceste

concentrații plasmatice crescute pot duce la evenimente severe, care pun viața în pericol sau letale (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea EVOTAZ concomitent cu medicamente care inhibă CYP3A poate reduce eliminarea atazanavir și cobicistat, ceea ce determină creșterea concentrațiilor plasmatice de atazanavir și cobicistat (vezi pct. 4.5).

Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1. În cazul schimbării tratamentului de la atazanavir potențat cu ritonavir la EVOTAZ, este necesară precauție în primele două săptămâni de tratament cu EVOTAZ, în special dacă dozele oricăror medicamente administrate concomitent au fost titrate sau ajustate pe parcursul utilizării ritonavir ca potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.5).

Cobicistat este un inhibitor slab al CYP2D6 și este metabolizat într-o mică măsură de către CYP2D6. Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate pe calea CYP2D6 (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Deoarece atazanavir este o componentă a EVOTAZ, nu se recomandă asocierea EVOTAZ cu atorvastatină (vezi pct. 4.5).

Inhibitori ai PDE5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile

La pacienții care utilizează EVOTAZ, se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescriu inhibitori ai PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil sau avanafil) pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează că administrarea concomitentă de EVOTAZ cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice a acestora și poate determina apariția reacțiilor adverse asociate cu PDE5 precum hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de voriconazol cu EVOTAZ, cu excepția cazului în care evaluarea raportului dintre riscurile posibile și beneficiile terapeutice justifică utilizarea voriconazolului (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a EVOTAZ cu fluticazonă sau cu alți glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv sindromul Cushing și supresia suprarenaliană (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de EVOTAZ cu warfarină poate determina sângerări grave și/sau care pun viața în pericol din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice ale warfarinei și se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) (vezi pct. 4.5).

Nu este recomandată administrarea concomitentă de EVOTAZ cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) din cauza reducerii solubilității atazanavir prin creșterea pH-ului intragastric de către IPP (vezi pct. 4.5).

Recomandări referitoare la contracepție

Concentrațiile plasmatice de drospirenonă sunt crescute după administrarea de drospirenonă/etinilestradiol împreună cu atazanavir/cobicistat. Este recomandată monitorizare clinică dacă se administrează drospirenonă/etinilestradiol concomitent cu atazanavir/cobicistat, din cauza riscului de apariție a hiperpotasemiei.

Nu sunt disponibile date pentru a oferi recomandări referitoare la utilizarea EVOTAZ împreună cu alte contraceptive orale. Trebuie să fie luate în considerare forme alternative de contracepție (non-hormonale) (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase cu EVOTAZ. Deoarece EVOTAZ conține atazanavir și cobicistat, orice interacțiune care a fost identificată pentru fiecare dintre aceste substanțe active poate să apară în cazul utilizării EVOTAZ.

Mecanismele complexe sau necunoscute ale interacțiunilor medicamentoase exclud posibilitatea extrapolării interacțiunilor medicamentoase ale ritonavir la anumite interacțiuni medicamentoase ale cobicistat. Prin urmare, recomandările cu privire la utilizarea concomitentă de atazanavir și alte medicamente pot fi diferite în funcție de utilizarea ritonavir sau cobicistat ca potențator al atazanavir. În special, atazanavir potențat cu cobicistat este mai sensibil privind inducerea CYP3A (vezi pct. 4.3 și tabelul cu interacțiuni). De asemenea, este necesară precauție la inițierea administrării tratamentului în cazul înlocuirii ritonavir cu cobicistat ca potențator farmacocinetic (vezi pct. 4.4).

Medicamente care afectează expunerea la atazanavir/cobicistat

Atazanavir este metabolizat în ficat de către CYP3A4.

Cobicistat este un substrat al CYP3A și este metabolizat într-o măsură mai mică de către CYP2D6.

Utilizarea concomitentă este contraindicată

Administrarea concomitentă de EVOTAZ cu medicamente care sunt inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină și sunătoare [*Hypericum perforatum*]) poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice de atazanavir și/sau cobicistat, care duce la pierderea efectului terapeutic și, posibil, la dezvoltarea rezistenței la atazanavir (vezi pct. 4.3 și Tabelul 1).

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu medicamente care conțin ritonavir sau cobicistat, care sunt inhibitori puternici ai CYP3A, poate duce la potențarea suplimentară și la creșterea concentrațiilor plasmatice de atazanavir.

Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu medicamente care inhibă CYP3A poate determina creșterea concentrației plasmatice de atazanavir și/sau cobicistat. Exemplele includ, fără a se limita la acestea, itraconazol, ketoconazol și voriconazol (vezi Tabelul 1).

Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu medicamente care sunt inductori moderați sau slabi ai CYP3A poate determina reducerea concentrației plasmatice de atazanavir și/sau cobicistat, ceea ce duce la pierderea efectului terapeutic și, posibil, la apariția rezistenței la atazanavir. Exemplele includ, fără a se limita la acestea, etravirină, nevirapină, efavirenz, fluticazonă și bosentan (vezi Tabelul 1).

Medicamentele care pot fi influențate de atazanavir/cobicistat

Atazanavir este un inhibitor al CYP3A4 și UGT1A1. Atazanavir este un inhibitor slab până la moderat al CYP2C8. *In vivo*, s-a demonstrat că atazanavir nu își induce propria metabolizare și nici nu stimulează metabolizarea unor medicamente metabolizate de către CYP3A4.

Cobicistat este un inhibitor puternic al CYP3A, datorită mecanismului de acțiune, și un inhibitor slab al CYP2D6. Cobicistat inhibă transportori cum ar fi glicoproteina p (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3.

Nu se așteaptă inhibarea CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau a CYP2C19 de către cobicistat. Nu se așteaptă inducerea CYP3A4 sau a gp-P de către cobicistat. Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau al UGT1A1.

Contraindicații privind utilizarea concomitentă

Este contraindicată administrarea concomitentă cu EVOTAZ a medicamentelor care sunt substraturi pentru CYP3A, care au indice terapeutic mic și în cazul cărora concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste medicamente includ alfuzosin,

amiodaronă, astemizol, bepridil, cisapridă, colchicină, dronedaronă, derivați de ergot (de exemplu, dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergonovină), lomitapidă, lovastatină, midazolam administrat oral, pimozidă, quetiapină, chinidină, lurasidonă, simvastatină, sildenafil (în cazul utilizării pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare), avanafil, lidocaină sistemică, ticagrelor, terfenadină și triazolam.

Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu medicamente care conțin grazoprevir, inclusiv o combinație în doze fixe de elbasvir/grazoprevir (utilizată pentru tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic C) este contraindicată din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și elbasvir și a potențialului de creștere a riscului de creștere a ALT asociat cu concentrații crescute de grazoprevir (vezi pct. 4.3 și Tabelul 1). Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir este contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).

Sunt anticipate creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 și/sau UGT1A1 în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ. Administrarea concomitentă a EVOTAZ la pacienții tratați cu medicamente care reprezintă substraturi pentru transportorii gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3 poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă cu dabigatran, un substrat al gp-P, este contraindicată. Nu se așteaptă interacțiuni semnificative clinic între EVOTAZ și substraturile CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 sau CYP2C19.

Tabel cu interacțiuni

Interacțiunile dintre EVOTAZ și alte medicamente sunt prezentate mai jos în Tabelul 1 (creșterea este indicată prin simbolul “↑”, scăderea prin “↓”, nicio modificare prin “↔”). Recomandările din Tabelul 1 sunt bazate pe studiile privind interacțiunile medicamentoase cu atazanavir nepotențat, atazanavir potențat cu ritonavir, cobicistat sau pe interacțiunile preconizate în funcție de gradul anticipat al interacțiunii și de riscul apariției reacțiilor adverse grave sau pierderea efectului terapeutic al EVOTAZ. Dacă sunt disponibile, intervalele de încredere 90% (ÎI) sunt prezentate în paranteze. Studiile prezentate în Tabelul 1 s-au efectuat la subiecți sănătoși, dacă nu este specificat altfel.

Tabelul 1: Interacțiuni între EVOTAZ și alte medicamente

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
AGENȚI ANTI-HCV		
Grazoprevir 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru atazanavir ↑43% (↑30% ↑57%) C_{max} pentru atazanavir ↑12% (↑1% ↑24%) C_{min} pentru atazanavir ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>ASC pentru grazoprevir: ↑958% (↑678% ↑1339%) C_{max} pentru grazoprevir: ↑524% (↑342% ↑781%) C_{min} pentru grazoprevir: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Concentrațiile de grazoprevir au crescut considerabil atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir.</p>	Administrarea concomitentă de EVOTAZ și elbasvir/grazoprevir este contraindicată datorită unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de grazoprevir și a unei creșteri potențiale asociate riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Elbasvir 50 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru atazanavir ↑7% (↓2% ↑17%) C_{max} pentru atazanavir ↑2% (↓4% ↑8%) C_{min} pentru atazanavir ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>ASC pentru elbasvir: ↑376% (↑307% ↑456%) C_{max} pentru elbasvir: ↑315% (↑246% ↑397%) C_{min} pentru elbasvir: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Concentrațiile de elbasvir au crescut considerabil atunci când au fost administrate concomitent cu atazanavir/ritonavir</p>	
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir 100 mg/voxilaprevir 100 mg în doză unică* (atazanavir 300 mg împreună cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru sofosbuvir: ↑40% (↑25% ↑57%) C_{max} pentru sofosbuvir: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>ASC pentru velpatasvir: ↑93% (↑58% ↑136%) C_{max} pentru velpatasvir: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>ASC pentru voxilaprevir: ↑331% (↑276% ↑393%) C_{max} pentru voxilaprevir: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice</p> <p>Efectul asupra expunerii la atazanavir și ritonavir nu a fost studiat. Este de așteptat: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir/ritonavir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir este inhibarea OATP1B, gp-P și a CYP3A.</p>	Este de așteptat ca administrarea concomitentă a EVOTAZ cu medicamente care conțin voxilaprevir să determine creșterea concentrației de voxilaprevir. Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu scheme terapeutice care conțin voxilaprevir nu este recomandată.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg împreună cu ritonavir 100 mg o dată pe zi*)	<p>ASC pentru glecaprevir: ↑553% (↑424% ↑714%) C_{max} pentru glecaprevir: ↑306% (↑215% ↑423%) C_{min} pentru glecaprevir: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>ASC pentru pibrentasvir: ↑64% (↑48% ↑82%) C_{max} pentru pibrentasvir: ↑29% (↑15% ↑45%) C_{min} pentru pibrentasvir: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>ASC pentru atazanavir: ↑11% (↑3% ↑19%) C_{max} pentru atazanavir: ↔ 0% (↓ 10% ↑10%) C_{min} pentru atazanavir: ↑16% (↑7% ↑25%)</p> <p>* Este raportat efectul atazanavir și ritonavir asupra primei doze de glecaprevir și pibrentasvir.</p>	Contraindicată deoarece potențial poate determina un risc mai mare de creștere a ALT ca urmare a unei creșteri semnificative a concentrațiilor plasmatice de glecaprevir și pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
ANTI-RETROVIRALE		
<i>Inhibitori de protează:</i> Nu este recomandată administrarea EVOTAZ în asociere cu alți inhibitori de protează deoarece este posibil ca administrarea concomitentă să nu ofere o expunere adecvată la inhibitorul de protează.		
Indinavir	Indinavir este asociat cu hiperbilirubinemie indirectă neconjugată din cauza inhibării UGT.	Nu se recomandă administrarea concomitentă a EVOTAZ și indinavir (vezi pct. 4.4).
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)</i>		
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi + zidovudină 300 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de lamivudină și zidovudină în cazul administrării concomitente cu atazanavir.	Pe baza acestor date și deoarece nu se așteaptă ca cobicistat să aibă un impact semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai INRT, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a EVOTAZ cu aceste medicamente să influențeze semnificativ expunerea la medicamentele administrate în asociere.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Didanozină (comprimate tamponate) 200 mg/stavudină 40 mg, ambele administrate în doză unică (atazanavir 400 mg doză unică)</p>	<p>Atazanavir, administrare simultană cu ddI+d4T (în condiții de repaus alimentar) ASC pentru atazanavir ↓87% (↓92% ↓79%) C_{max} pentru atazanavir ↓89% (↓94% ↓82%) C_{min} pentru atazanavir ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, administrat la 1 oră după ddI+d4T (repaus alimentar) ASC pentru atazanavir ↔3% (↓36% ↑67%) C_{max} pentru atazanavir ↑12% (↓33% ↑18%) C_{min} pentru atazanavir ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Concentrațiile de atazanavir au fost mult reduse în cazul administrării concomitente de didanozină (comprimate tamponate) și stavudină.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de solubilitatea redusă a atazanavir în condițiile creșterii pH-ului induse de prezența componentei antiacide din didanozină comprimate tamponate.</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de didanozină și stavudină.</p>	<p>Didanozina trebuie administrată în condiții de repaus alimentar, la 2 ore după administrarea EVOTAZ cu alimente. Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu stavudină nu este de așteptat să influențeze semnificativ expunerea la stavudină.</p>
<p>Didanozină (capsule gastrorezistente) 400 mg doză unică (atazanavir 400 mg o dată pe zi)</p>	<p>Didanozină (cu alimente) ASC pentru didanozină ↓34% (↓40% ↓26%) C_{max} pentru didanozină ↓36% (↓45% ↓26%) C_{min} pentru didanozină ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir în cazul administrării concomitente a didanozinei capsule gastrorezistente, dar administrarea cu alimente a scăzut concentrațiile didanozinei.</p>	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Fumarat de tenofovir disoproxil (tenofovir DF) 300 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)</p> <p>300 mg fumarat de tenofovir disoproxil este echivalentul a 245 mg tenofovir disoproxil.</p>	<p>ASC pentru atazanavir ↓25% (↓30% ↓19%) C_{max} pentru atazanavir ↓21% (↓27% ↓14%) C_{min} pentru atazanavir ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑24% (↑21% ↑28%) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Este de așteptat ca administrarea concomitentă de tenofovir DF și cobicistat să crească concentrațiile plasmatice de tenofovir.</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑23% C_{min}: ↑55%</p> <p>Mecanismul de interacțiune dintre atazanavir și tenofovir DF este necunoscut.</p>	<p>Tenofovir DF poate determina reducerea ASC și a C_{min} ale atazanavir. În cazul administrării concomitente cu tenofovir DF, se recomandă ca EVOTAZ și tenofovir DF 300 mg să fie administrate împreună, cu alimente. Atazanavir determină creșterea concentrațiilor de tenofovir. Concentrațiile mai mari pot potența reacțiilor adverse asociate tenofovir, inclusiv tulburări renale. Pacienții tratați cu tenofovir disoproxil trebuie monitorizați pentru identificarea reacțiilor adverse asociate administrării de tenofovir.</p>
<p>Tenofovir alafenamidă 10 mg o dată pe zi/emtricitabină 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi cu cobicistat 150 mg o dată pe zi)</p> <p>Tenofovir alafenamidă 10 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi cu cobicistat 150 mg o dată pe zi)</p>	<p>Tenofovir alafenamidă ASC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Tenofovir: ASC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254% ↑293%)</p> <p>Cobicistat: ASC ↑5% (↔0% ↑9%) C_{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C_{min} ↑35% (↑21% ↑51%)</p> <p>Este de așteptat ca administrarea concomitentă de tenofovir alafenamidă cu cobicistat să crească concentrațiile plasmatice de tenofovir alafenamidă și tenofovir.</p> <p>Atazanavir: ASC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>Doza recomandată de tenofovir alafenamidă/emtricitabină, când se administrează concomitent cu EVOTAZ, este de 10/200 mg o dată pe zi.</p> <p>În tratamentul pentru VHB, administrarea concomitentă de EVOTAZ și tenofovir alafenamidă 25 mg nu este recomandată.</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Atazanavir ASC pentru atazanavir ↓74% (↓78% ↓68%) C _{max} pentru atazanavir ↓59% (↓77% ↓49%) C _{min} pentru atazanavir ↓93% (↓95% ↓90%)	EVOTAZ nu este recomandat pentru administrarea concomitentă cu efavirenz. Efavirenz determină scăderea concentrațiilor de atazanavir și se anticipează că va reduce concentrațiile plasmatice de cobicistat. Aceasta poate duce la pierderea efectului terapeutic al EVOTAZ și la dezvoltarea rezistenței la atazanavir (vezi pct. 4.4).
Efavirenz 600 mg doză unică (cobicistat 150 mg o dată pe zi)	Efavirenz: ASC: ↔7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : Nu a fost determinată Mecanismul de interacțiune dintre efavirenz și atazanavir sau dintre efavirenz și cobicistat este reprezentat de inducerea CYP3A4 de către efavirenz.	
Etravirină	Este de așteptat ca administrarea concomitentă de etravirină și EVOTAZ să ducă la scăderea concentrațiilor plasmatice de atazanavir și cobicistat. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea CYP3A4 de către etravirină.	Nu este recomandată administrarea concomitentă de EVOTAZ și etravirină deoarece aceasta poate determina pierderea efectului terapeutic și apariția rezistenței la atazanavir.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<p>Nevirapină 200 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)</p> <p>Studiu efectuat la pacienți infectați cu HIV</p>	<p>ASC pentru nevirapină ↑25% (↑17% ↑34%) C_{max} pentru nevirapină ↑17% (↑9% ↑25%) C_{min} pentru nevirapină ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>ASC pentru atazanavir ↓42% (↓52% ↓29%) C_{max} pentru atazanavir ↓28% (↓40% ↓14%) C_{min} pentru atazanavir ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>Se anticipează că administrarea concomitentă de nevirapină și cobicistat determină scăderea concentrațiilor plasmatice de cobicistat, în timp ce concentrațiile plasmatice de nevirapină pot fi crescute.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea CYP3A4 de către nevirapină și inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	<p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de EVOTAZ și nevirapină, iar aceasta poate determina pierderea efectului terapeutic al EVOTAZ și dezvoltarea rezistenței la atazanavir. Este de așteptat ca administrarea concomitentă de nevirapină și EVOTAZ să determine creșterea concentrațiilor plasmatice de nevirapină, ceea ce poate crește riscul de toxicitate asociată nevirapinei (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Rilpivirină</p>	<p>Este de așteptat ca EVOTAZ să determine creșterea concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A.</p>	<p>Administrarea concomitentă de EVOTAZ și rilpivirină poate fi utilizată fără ajustări ale dozei, deoarece creșterea anticipată a concentrațiilor de rilpivirină nu este considerată relevantă clinic.</p>
<i>Inhibitori de integrază</i>		
<p>Dolutegravir</p>	<p>Este de așteptat ca administrarea concomitentă cu EVOTAZ să ducă la creșterea concentrațiilor plasmatice de dolutegravir. Nu este de așteptat ca dolutegravir să afecteze proprietățile farmacocinetice ale EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea UGT1A1 de către atazanavir.</p>	<p>EVOTAZ și dolutegravir pot fi utilizate fără ajustări ale dozelor.</p>
<p>Raltegravir 400 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg)</p>	<p>ASC pentru raltegravir ↑72% C_{max} pentru raltegravir ↑53% C_{12 ore} pentru raltegravir ↑95%</p> <p>Mecanismul este reprezentat de inhibarea UGT1A1 de către atazanavir.</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de raltegravir în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
<i>Antagoniștii CCR5</i>		
Maraviroc	<p>Maraviroc este un substrat al CYP3A, iar concentrația plasmatică a acestuia crește în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A.</p> <p>Nu este de așteptat ca maraviroc să aibă un impact asupra concentrațiilor de atazanavir și cobicistat.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	În cazul administrării concomitente de maraviroc și EVOTAZ, pacienților trebuie să li se administreze maraviroc în doză de 150 mg de două ori pe zi. Pentru detalii suplimentare, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru maraviroc.
ANTIBIOTICE		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru claritromicină ↑94% (↑75% ↑116%) C_{max} pentru claritromicină ↑50% (↑32% ↑71%) C_{min} pentru claritromicină ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromicină ASC pentru 14-OH claritromicină ↓70% (↓74% ↓66%) C_{max} pentru 14-OH claritromicină ↓72% (↓76% ↓67%) C_{min} pentru 14-OH claritromicină ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>ASC pentru atazanavir ↑28% (↑16% ↑43%) C_{max} pentru atazanavir ↔6% (↓7% ↑20%) C_{min} pentru atazanavir ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Claritromicina poate crește concentrațiile de atazanavir și cobicistat. Este de așteptat ca expunerea la claritromicină să crească în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și/sau cobicistat și claritromicină.</p>	Trebuie luate în considerare antibiotice alternative.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIDIABETICE		
Metformină	Cobicistat inhibă reversibil MATE1, iar concentrațiile de metformină pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.	Este recomandată monitorizarea atentă a pacienților și ajustarea dozei de metformină la pacienții tratați cu EVOTAZ.
ANTIFUNGICE		
Ketoconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir.	Se impune precauție. Nu sunt disponibile recomandări specifice privind dozele în cazul administrării concomitente a EVOTAZ cu ketoconazol sau itraconazol. Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza zilnică de ketoconazol sau itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg.
Itraconazol	Itraconazol, similar ketoconazol, este un inhibitor puternic și un substrat pentru CYP3A4. Concentrațiile de ketoconazol, itraconazol și/sau cobicistat pot crește în cazul administrării concomitente de ketoconazol sau itraconazol cu EVOTAZ. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir, cobicistat și ketoconazol sau itraconazol.	
Voriconazol	Efecte necunoscute	Voriconazol nu trebuie administrat concomitent cu EVOTAZ cu excepția cazului în care evaluarea raportului risc/beneficiu justifică utilizarea voriconazol (vezi pct. 4.4). Poate fi necesară monitorizarea clinică după administrarea concomitentă cu EVOTAZ.
Fluconazol 200 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi)	Concentrațiile atazanavir și fluconazol nu au fost modificate semnificativ în cazul administrării concomitente a atazanavir/ritonavir cu fluconazol. Concentrațiile de fluconazol pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu cobicistat.	Se recomandă monitorizarea clinică după administrarea concomitentă cu EVOTAZ.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE PENTRU GUTĂ		
Colchicină	<p>Concentrațiile plasmatice de colchicină pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	<p>EVOTAZ nu trebuie administrat concomitent cu colchicină la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.</p> <p>Dozele de colchicină recomandate în cazul asocierii cu EVOTAZ la pacienții fără insuficiență renală sau hepatică: la pacienții cu funcție renală și funcție hepatică normală, dacă este cerut tratamentul cu EVOTAZ se recomandă reducerea dozei de colchicină sau întreruperea tratamentului cu colchicină.</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifabutină 150 mg de două ori pe săptămână (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru rifabutină ↑48% (↑19% ↑84%)* C_{max} pentru rifabutină ↑149% (↑103% ↑206%)* C_{min} pentru rifabutină ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>ASC pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑990% (↑714% ↑1361%)* C_{max} pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑677% (↑513% ↑883%)* C_{min} pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑1045% (↑715% ↑1510%)*</p> <p>*Când se compară cu rifabutină 150 mg o dată pe zi în monoterapie. ASC pentru rifabutină totală și pentru 25-O-dezacetil-rifabutină ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>Nu este recomandată administrarea concomitentă de EVOTAZ și rifabutină. În cazul în care este necesară această combinație, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile fixate (de exemplu, luni-miercuri-vineri). Este necesară o monitorizare crescută a reacțiilor adverse asociate cu rifabutina, inclusiv neutropenie și uveită din cauza unei creșteri așteptate a expunerii la rifabutină. Reducerea ulterioară a dozei de rifabutină la 150 mg de două ori pe săptămână în zile fixate este recomandată la pacienții care nu tolerează doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână. Trebuie reținut faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână poate să nu furnizeze o expunere optimă la rifabutină, conducând astfel la un risc de rezistență la rifamicină și la eșecul tratamentului. Trebuie să se țină cont de ghidurile oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.</p>
Rifabutină 150 mg o dată la două zile/elvitegravir 150 mg o dată pe zi/cobicistat 150 mg o dată pe zi	<p>Cobicistat: ASC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66%</p> <p>Rifabutină: ASC: ↔8% C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6%</p> <p>25-O-dezacetil-rifabutină: ASC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394%</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	
Rifampicină 600 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>Rimfapicina este un inductor puternic al activității CYP3A4 și s-a arătat a fi cauza scăderii cu 72% a ASC a atazanavir care duce la eșec virusologic și dezvoltarea rezistenței.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea CYP3A4 de către rifampicină.</p>	<p>Rifampicina determină scăderea importantă a concentrațiilor plasmatice de atazanavir, care poate duce la pierderea efectului terapeutic al EVOTAZ și la dezvoltarea rezistenței la atazanavir. Este contraindicată asocierea dintre rifampicină și EVOTAZ (vezi pct. 4.3).</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
MEDICAMENTE PENTRU REDUCEREA ACIDITĂȚII GASTRICE		
<i>Antagoniști ai receptorilor H₂-</i>		
Fără tenofovir		
Famotidină 20 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi) la pacienții infectați cu HIV	ASC pentru atazanavir ↓18% (↓25% ↑1%) C _{max} pentru atazanavir ↓20% (↓32% ↓7%) C _{min} pentru atazanavir ↔1% (↓16% ↑18%)	La pacienții netratați cu tenofovir , EVOTAZ trebuie administrat o dată pe zi, cu alimente, simultan cu, și/sau la cel puțin 10 ore după o doză de antagonist al receptorilor H ₂ . Doza de antagonist al receptorilor H ₂ nu trebuie să depășească o doză comparabilă cu doza de famotidină de 20 mg de două ori pe zi.
Cu tenofovir DF 300 mg o dată pe zi		
Famotidină 20 mg de două ori pe zi (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg o dată pe zi, administrare simultană)	ASC pentru atazanavir ↓10% (↓18% ↓2%) C _{max} pentru atazanavir ↓9% (↓16% ↓1%) C _{min} pentru atazanavir ↓19% (↓31% ↓6%) Mecanismul de interacțiune este reprezentat de reducerea solubilității atazanavir odată cu creșterea pH-ului intra-gastric din cauza blocantelor H ₂ .	La pacienții tratați cu tenofovir DF , nu este recomandat să se administreze concomitent EVOTAZ cu un antagonist al receptorilor H ₂ .
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>		
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi, la 2 ore după omeprazol)	ASC pentru atazanavir ↓94% (↓95% ↓93%) C _{max} pentru atazanavir ↓96% (↓96% ↓95%) C _{min} pentru atazanavir ↓95% (↓97% ↓93%)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a EVOTAZ cu inhibitori ai pompei de protoni.
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi, la 2 ore după omeprazol)	ASC pentru atazanavir ↓76% (↓78% ↓73%) C _{max} pentru atazanavir ↓72% (↓76% ↓68%) C _{min} pentru atazanavir ↓78% (↓81% ↓74%)	

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Omeprazol 20 mg o dată pe zi dimineața (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi seara, la 12 ore după omeprazol)	<p>ASC pentru atazanavir ↓42% (↓66% ↓25%) C_{max} pentru atazanavir ↓39% (↓64% ↓19%) C_{min} pentru atazanavir ↓46% (↓59% ↓29%)</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de reducerea solubilității atazanavir odată cu creșterea pH-ului intra-gastric din cauza inhibitorilor pompei de protoni.</p>	
<i>Antiacide</i>		
Antiacide și medicamente tamponate	Concentrațiile plasmatice reduse de atazanavir pot fi consecința pH-ului gastric crescut dacă antiacidele, inclusiv medicamentele tamponate, sunt administrate în asociere cu EVOTAZ.	EVOTAZ trebuie administrat cu 2 ore înainte sau la 1 oră după administrarea antiacidelor sau a medicamentelor tamponate.
ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALFA 1-ADRENERGICI		
Alfuzosin	<p>Potențial pentru apariția de concentrații crescute de alfuzosin care pot determina hipotensiune arterială.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3)
ANTICOAGULANTE		
Dabigatran	<p>Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate crește concentrațiile plasmatice de dabigatran, cu efecte similare cu cele observate pentru alți inhibitori puternici ai gp-P.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P de către cobicistat.</p>	Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu dabigatran este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Warfarină	<p>Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate crește concentrațiile plasmatice ale warfarinei.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate produce hemoragii grave și/sau care pun viața în pericol din cauza creșterii expunerii la warfarină și nu a fost studiată. Este recomandată monitorizarea INR.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	<p>Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale anticoagulantelor orale cu acțiune directă (AOAD), ceea ce poate duce la un risc crescut de sângerare.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 și/sau a gp-P de către cobicistat.</p>	Nu este recomandată administrarea concomitentă a apixaban, edoxaban sau rivaroxaban cu EVOTAZ.
ANTIAGREGANTE PLACHETARE		
Ticagrelor	<p>Administrarea concomitentă de EVOTAZ și ticagrelor poate crește concentrațiile agentului antiagregant plachetar.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A și/sau a gp-P de către atazanavir și cobicistat.</p>	<p>Este contraindicată administrarea concomitentă a EVOTAZ cu ticagrelor.</p> <p>Este recomandată utilizarea altor antiagregante plachetare, care nu sunt influențate de inhibarea sau inducerea CYP (de exemplu, prasugrel) (vezi pct. 4.3).</p>
Clopidogrel	<p>Administrarea concomitentă de EVOTAZ cu clopidogrel poate duce la reducerea potențială a activității antiplachetare a clopidogrel.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și/sau cobicistat.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de EVOTAZ cu clopidogrel.</p> <p>Este recomandată utilizarea altor antiagregante plachetare, care nu sunt influențate de inhibarea sau inducerea CYP (de exemplu, prasugrel).</p>
Prasugrel	<p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și/sau cobicistat. Activitatea antiplachetară este de așteptat să fie adecvată.</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de prasugrel.
ANTIEPILEPTICE		
Carbamazepină Fenobarbital Fenitoină	<p>Este de așteptat ca aceste antiepileptice să reducă concentrațiile plasmatice de atazanavir și/sau cobicistat.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea CYP3A de către antiepileptic.</p>	Este contraindicată administrarea concomitentă a EVOTAZ cu aceste antiepileptice (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE ANTIHISTAMINICE		
Astemizol Terfenadină	EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care reprezintă substraturi pentru CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic.	Este contraindicată administrarea concomitentă a EVOTAZ cu astemizol și terfenadină (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
ANTINEOPLAZICE ȘI IMUNOSUPRESORE		
<i>Antineoplasice</i>		
Irinotecan	Atazanavir inhibă UGT și poate interfera cu metabolizarea irinotecan, determinând creșterea toxicității acestuia.	Dacă EVOTAZ este administrat concomitent cu irinotecan, pacienții trebuie atent monitorizați pentru reacțiile adverse asociate administrării irinotecan.
Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină	Concentrațiile acestor medicamente pot fi crescute în cazul administrării concomitente a EVOTAZ. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către cobicistat.	Concentrațiile acestor medicamente pot fi crescute în cazul administrării concomitente a EVOTAZ, ceea ce determină risc crescut de evenimente adverse asociate de obicei cu aceste medicamente antineoplasice.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină Tacrolimus Sirolimus	Concentrațiile acestor imunosupresoare pot fi crescute în cazul administrării concomitente de EVOTAZ. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.	Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrației terapeutice a acestor medicamente în cazul administrării concomitente a EVOTAZ.
ANTIPSIHOTICE		
Pimozidă Quetiapină Lurasidonă	Concentrațiile acestor medicamente pot fi crescute în cazul administrării concomitente de EVOTAZ. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A de către atazanavir și cobicistat.	Este contraindicată asocierea dintre pimozidă, quetiapină sau lurasidonă și EVOTAZ (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE CARDIOVASCULARE		
<i>Antiaritmice</i>		
Disopiramidă Flecainidă Mexiletină Propafenonă	Concentrațiile acestor antiaritmice pot fi crescute în cazul administrării concomitente de EVOTAZ. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A de către atazanavir și cobicistat.	Administrarea concomitentă de EVOTAZ poate determina reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol. Se impune precauție și monitorizarea concentrațiilor terapeutice ale acestor medicamente în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.
Amiodaronă Dronedaronă Chinidină Lidocaină administrată sistemic	Concentrațiile acestor antiaritmice pot fi crescute atunci când se administrează concomitent cu EVOTAZ. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.	Amiodarona, dronedarona, chinidina și lidocaina administrată sistemic au un indice terapeutic mic și sunt contraindicate din cauza inhibării potențiale a CYP3A de către EVOTAZ (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Digoxină (0,5 mg doză unică)/cobicistat (150 mg doze multiple)	<p>Concentrațiile plasmatice de digoxină pot fi crescute în cazul administrării concomitente a EVOTAZ.</p> <p>Digoxină: ASC: ↔ C_{max}: ↑41% C_{min}: nu a fost determinată</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea gp-P de către cobicistat.</p>	Concentrația maximă de digoxină este crescută în cazul administrării concomitente cu cobicistat. În cazul administrării concomitente cu EVOTAZ, se recomandă titrarea dozei de digoxină și monitorizarea concentrațiilor digoxinei. Inițial, trebuie prescrisă cea mai mică doză de digoxină.
<i>Antihipertensive</i>		
Metoprolol Timolol	<p>Concentrațiile beta-blocantelor pot fi crescute în cazul administrării concomitente a EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP2D6 de către cobicistat.</p>	Este recomandată monitorizare clinică în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ și poate fi necesară o reducere a dozei de beta-blocant.
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Bepiridil	EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu bepridil (vezi pct. 4.3).
Diltiazem 180 mg o dată pe zi (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru diltiazem ↑125% (↑109% ↑141%) C_{max} pentru diltiazem ↑98% (↑78% ↑119%) C_{min} pentru diltiazem ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>ASC pentru dezacetil-diltiazem ↑165% (↑145% ↑187%) C_{max} pentru dezacetil-diltiazem ↑172% (↑144% ↑203%) C_{min} pentru dezacetil-diltiazem ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de atazanavir. A existat o creștere a valorii maxime a intervalului PR comparativ cu cea observată în cazul administrării atazanavir în monoterapie.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	Expunerea la diltiazem și la metabolitul acestuia, dezacetil-diltiazem, este crescută în cazul administrării concomitente diltiazem cu atazanavir, o componentă a EVOTAZ. Trebuie luată în considerare o reducere cu 50% a dozei inițiale de diltiazem și se recomandă monitorizarea prin electrocardiografe.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Amlodipină Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil	<p>Concentrațiile acestor blocante ale canalelor de calciu pot fi crescute în cazul administrării concomitente a EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	<p>Se impune precauție. Trebuie luată în considerare titrarea dozei de blocante ale canalelor de calciu. Se recomandă monitorizarea prin electrocardiogramă.</p> <p>Este recomandată monitorizarea clinică a efectului terapeutic și a evenimentelor adverse în cazul administrării acestor medicamente concomitent cu EVOTAZ.</p>
<i>Antagoniști ai receptorilor de endotelină</i>		
Bosentan	<p>Administrarea concomitentă a bosentan cu cobicistat poate duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de cobicistat.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea CYP3A4 de către bosentan.</p>	<p>Concentrațiile plasmatice de atazanavir pot scădea în urma diminuării concentrațiilor plasmatice de cobicistat, ceea ce poate duce la pierderea efectului terapeutic și la apariția rezistenței.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă (vezi pct. 4.4).</p>
CORTICOSTEROIZI		
Dexametazona și alți corticosteroizi	<p>Administrarea concomitentă cu dexametazonă sau alți corticosteroizi (toate căile de administrare) care induc CYP3A poate duce la pierderea efectului terapeutic al EVOTAZ și la dezvoltarea rezistenței la atazanavir.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inducerea CYP3A4 de către dexametazonă și inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și/sau cobicistat.</p>	<p>Administrarea concomitentă cu corticosteroizi care sunt metabolizați de CYP3A, în special în cazul utilizării pe termen lung, poate crește riscul de apariție a efectelor sistemice ale corticosteroizilor, inclusiv a sindromului Cushing și a supresiei activității glandelor suprarenale. Trebuie luat în considerare beneficiul potențial al tratamentului în raport cu riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor.</p> <p>Pentru administrarea concomitentă de corticosteroizi administrați cutanat sensibili la inhibarea CYP3A4, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al corticosteroidului respectiv pentru informații privind afecțiunile sau utilizările care măresc absorbția sistemică a acestuia.</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Corticosteroizi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon).	<p>Interacțiunea nu a fost studiată cu niciuna dintre componentele din EVOTAZ.</p> <p>Concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește în condițiile administrării concomitente cu EVOTAZ, fapt care duce la reducerea concentrațiilor serice ale cortizolului.</p>	<p>Utilizarea concomitentă a EVOTAZ cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A (de exemplu propionat de fluticazonă sau cu alți corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau nazală) poate să crească riscul de apariție a unor efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie a funcției glandelor suprarenale.</p> <p>Nu este recomandată administrarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscurile, situații în care pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea efectelor corticosteroide sistemice. Trebuie avută în vedere utilizarea altor corticosteroizi, care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea prin intermediul CYP3A, de exemplu beclometazona administrată nazal sau inhalator, în special în cazul utilizării de lungă durată.</p>
ANTIDEPRESIVE		
<i>Alte antidepresive:</i>		
Trazodonă	<p>Concentrațiile plasmatice ale trazodonei pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	<p>În cazul administrării trazodonei concomitent cu EVOTAZ, asocierea trebuie utilizată cu precauție și trebuie luată în considerare o doză mai mică de trazodonă.</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
DISFUNCȚIA ERECTILĂ		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	<p>Sildenafil, tadalafil și vardenafil sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina concentrații crescute ale inhibitorului PDE5 și o creștere a frecvenței evenimentelor adverse asociate cu PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, tulburări de vedere și priapism.</p> <p>Mecanismul acestei interacțiuni este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	<p>Pacienții trebuie avertizați asupra acestor posibile reacții adverse atunci când se utilizează inhibitori ai PDE5 pentru tratamentul disfuncției erectile în asociere cu EVOTAZ (vezi pct. 4.4).</p> <p>Pentru tratamentul disfuncției erectile, în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ, se recomandă utilizarea cu precauție a sildenafil în doze reduse de 25 mg la fiecare 48 ore; tadalafil trebuie utilizat cu precauție, în doze reduse de 10 mg la fiecare 72 ore; vardenafil trebuie utilizat cu precauție în doze reduse care nu trebuie să depășească 2,5 mg la fiecare 72 ore.</p> <p>Se recomandă creșterea monitorizării pentru identificarea reacțiilor adverse.</p> <p>Este contraindicată asocierea dintre avanafil și EVOTAZ (vezi pct. 4.3).</p> <p>Pentru informații suplimentare cu privire la administrarea concomitentă a EVOTAZ cu sildenafil vezi, de asemenea, HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ din acest tabel.</p>
MEDICAMENTE DIN PLANTE		
Sunătoare <i>(Hypericum perforatum)</i>	<p>Utilizarea concomitentă a preparatelor pe bază de sunătoare cu EVOTAZ este de așteptat să determine reducerea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale cobicistat și atazanavir. Acest efect se poate datora inducerii activității CYP3A4. Există riscul pierderii efectului terapeutic și dezvoltarea rezistenței la atazanavir (vezi pct. 4.3).</p>	<p>Administrarea concomitentă a EVOTAZ cu preparate care conțin sunătoare este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
CONTRACEPTIVE HORMONALE		
Progestogen/estrogeni	<p>Concentrațiile de etinil estradiol și noretindronă sunt crescute în cazul administrării unui contraceptiv oral combinat care conține aceste medicamente concomitent cu atazanavir. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea metabolizării de către atazanavir.</p> <p>Nu se cunosc efectele administrării concomitente de EVOTAZ asupra progestogen și a estrogenilor.</p>	Se recomandă evitarea administrării concomitente de EVOTAZ și contraceptive hormonale. Este recomandată o metodă contraceptivă alternativă (non-hormonală) eficientă.
Drospirenonă/etinilestradiol 3 mg/0,02 mg în doză unică (atazanavir 300 mg o dată pe zi împreună cu cobicistat 150 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru drospirenonă: ↑ 130% C_{max} pentru drospirenonă: ↔ C_{min} pentru drospirenonă: Nu a fost calculată</p> <p>ASC pentru etinilestradiol: ↔ C_{max} pentru etinilestradiol: ↔ C_{min} pentru etinilestradiol: Nu a fost calculată</p>	Concentrațiile plasmatice de drospirenonă sunt crescute după administrarea concomitentă de drospirenonă/etinilestradiol împreună cu atazanavir/cobicistat. Este recomandată monitorizare clinică dacă se administrează drospirenonă/etinilestradiol concomitent cu atazanavir/cobicistat, din cauza riscului de apariție a hiperpotasemiei.
MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ PROFILUL LIPIDIC		
Lomitapidă	<p>Nu a fost studiată administrarea concomitentă de lomitapidă cu oricare dintre componentele din EVOTAZ.</p> <p>Metabolizarea lomitapidei este strâns dependentă de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de lomitapidă.</p>	<p>Există un risc potențial de creștere marcată a concentrațiilor serice ale transaminazelor și de hepatotoxicitate asociată cu creșterea concentrațiilor plasmatice de lomitapidă.</p> <p>Administrarea concomitentă de lomitapidă cu EVOTAZ este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>
<i>Inhibitori de HMG-CoA reductază</i>		
Simvastatină Lovastatină	Metabolizarea simvastatinei și a lovastatinei este strâns dependentă de CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora.	Este contraindicată administrarea concomitentă de simvastatină sau lovastatină cu EVOTAZ din cauza creșterii riscului de apariție a miopatiei inclusiv al rabdomiolizei (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
Atorvastatină 10 mg în doză unică (atazanavir 300 mg o dată pe zi împreună cu cobicistat 150 mg o dată pe zi)	ASC pentru atorvastatină: ↑ 822% C_{max} pentru atorvastatină: ↑ 1785% C_{min} pentru atorvastatină: Nu a fost calculată <i>ASC pentru atazanavir ↓5%</i> <i>C_{max} pentru atazanavir ↓7%</i> <i>C_{min} pentru atazanavir ↓10%</i>	Concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt crescute atunci când se administrează concomitent cu atazanavir/cobicistat. Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină cu EVOTAZ.
Pravastatină Fluvastatină Pitavastatină	Deși nu s-a studiat, există un potențial de creștere a expunerii la pravastatină sau fluvastatină atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu inhibitori de protează. Pravastatina nu este metabolizată pe calea citocromului CYP3A4. Fluvastatina este parțial metabolizată pe calea citocromului CYP2C9. Concentrațiile plasmatice ale pitavastatinei pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.	Trebuie exercitată precauție.
Rosuvastatină (10 mg în doză unică) (atazanavir 300 mg o dată pe zi împreună cu cobicistat 150 mg o dată pe zi)	ASC pentru rosuvastatină: ↑ 242% C_{max} pentru rosuvastatină: ↑ 958% C_{min} pentru rosuvastatină: Nu a fost calculată <i>ASC pentru atazanavir: ↔</i> <i>C_{max} pentru atazanavir: ↔</i> <i>C_{min} pentru atazanavir: ↑ 6%</i>	Concentrațiile plasmatice de rosuvastatină sunt crescute atunci când se administrează concomitent cu atazanavir/cobicistat. Atunci când este necesară administrarea concomitentă, nu trebuie să se depășească 10 mg rosuvastatină pe zi, și este recomandată monitorizare clinică din considerente de siguranță (de exemplu, miopatie).
AGONIȘTI BETA-ADRENERGICI CU ADMINISTRARE INHALATORIE		
Salmeterol	Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina concentrații crescute de salmeterol și creșterea reacțiilor adverse asociate salmeterolului. Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.	Administrarea concomitentă de salmeterol cu EVOTAZ nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
DERIVAȚI DE ERGOT		
Dihidroergotamină Ergometrină Ergotamină Metilergonovină	EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic.	Administrarea concomitentă de EVOTAZ cu acești derivați de ergot este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
NEUROLEPTICE		
Perfenazină Risperidonă Tioridazină	<p>Administrarea concomitentă a neurolepticelor cu EVOTAZ poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale neurolepticelor.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 și/sau a CYP2D6 de către atazanavir și/sau cobicistat.</p>	Poate fi necesară o reducere a dozei de neuroleptice metabolizate pe calea CYP3A sau a CYP2D6 în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.
OPIOIDE		
Buprenorfină, administrată o dată pe zi, doză de întreținere stabilă (atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu ritonavir 100 mg o dată pe zi)	<p>ASC pentru buprenorfină ↑67% C_{max} pentru buprenorfină ↑37% C_{min} pentru buprenorfină ↑69%</p> <p>ASC pentru norbuprenorfină ↑105% C_{max} pentru norbuprenorfină ↑61% C_{min} pentru norbuprenorfină ↑101%</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea activității CYP3A4 și UGT1A1 de către atazanavir.</p> <p>Concentrațiile de atazanavir nu au fost influențate semnificativ.</p>	Administarea concomitentă impune monitorizarea clinică pentru sedare și efecte cognitive. Poate fi luată în considerare reducerea dozei de buprenorfină.
Buprenorfină/naloxonă în asociere cu cobicistat	<p>ASC pentru buprenorfină: ↑35% C_{max} pentru buprenorfină: ↔66% C_{min} pentru buprenorfină: ↑66%</p> <p>ASC pentru naloxonă: ↓28% C_{max} pentru naloxonă: ↓28%</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către cobicistat.</p>	
Metadonă, doză de întreținere stabilă (atazanavir 400 mg o dată pe zi)	<p>Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor de metadonă în cazul administrării concomitente cu atazanavir.</p> <p>Deoarece nu s-a demonstrat niciun efect semnificativ al cobicistat asupra concentrațiilor de metadonă, nu se așteaptă nicio interacțiune în cazul în care metadonă este administrată concomitent cu EVOTAZ.</p>	Nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care metadonă este administrată concomitent cu EVOTAZ.

Medicamente în funcție de aria terapeutică	Interacțiuni	Recomandări privind administrarea concomitentă
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ PULMONARĂ		
<i>Inhibitori ai PDE5</i>		
Sildenafil	<p>Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului PDE5 și creșterea reacțiilor adverse asociate cu inhibitorul PDE5.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către atazanavir și cobicistat.</p>	Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace pentru sildenafil în asociere cu EVOTAZ, atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Sildenafil este contraindicat atunci când se utilizează pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).
SEDATIVE/HIPNOTICE		
Midazolam Triazolam	Midazolam și triazolam sunt metabolizate în proporție mare pe calea CYP3A4. Administrarea concomitentă cu EVOTAZ poate determina o creștere importantă a concentrației acestor benzodiazepine. Pe baza datelor referitoare la alți inhibitori ai CYP3A4, concentrațiile plasmatice ale midazolam sunt de așteptat să fie semnificativ mai mari atunci când midazolam este administrat oral. Datele referitoare la utilizarea concomitentă a midazolam parenteral cu alți inhibitori de protează sugerează o posibilă creștere de 3-4 ori a concentrațiilor plasmatice ale midazolam.	EVOTAZ nu trebuie administrat concomitent cu triazolam sau cu midazolam pe cale orală (vezi pct. 4.3), iar administrarea concomitentă de EVOTAZ cu midazolam parenteral se va face cu prudență. Dacă EVOTAZ este administrat concomitent cu midazolam parenteral, aceasta se va realiza într-o unitate de terapie intensivă (UTI) sau în condiții similare, în care se asigură monitorizarea clinică atentă și tratamentul medical adecvat în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	<p>Concentrațiile acestor sedative/hipnotice pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu EVOTAZ.</p> <p>Mecanismul de interacțiune este reprezentat de inhibarea CYP3A4 de către cobicistat.</p>	Pot fi necesare reduceri ale dozelor acestor sedative/hipnotice și este recomandată monitorizarea concentrațiilor acestora.
MEDICAMENTE PENTRU MOTILITATEA GASTRO-INTESTINALĂ		
Cisapridă	EVOTAZ nu trebuie utilizat în asociere cu medicamente care reprezintă substraturi ale CYP3A4 și care au un indice terapeutic mic.	Este contraindicată administrarea concomitentă de EVOTAZ și cisapridă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

EVOTAZ nu este recomandat în timpul sarcinii și nici nu trebuie inițiat la pacientele gravide; este recomandată o schemă terapeutică alternativă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Aceasta se datorează scăderii substanțiale a expunerii la cobicistat și, în consecință, scăderii expunerii la medicamentele antiretrovirale administrate concomitent, inclusiv atazanavir, în timpul celui de-al doilea și celui de-al treilea trimestru de sarcină, comparativ cu perioada postnatală.

Studiile cu EVOTAZ la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Atazanavir, substanța activă din EVOTAZ, a fost detectată în laptele uman. Nu se cunoaște dacă cobicistat/metaboliți se excretă în laptele uman. De asemenea, studiile la animale au demonstrat excreția în lapte a cobicistat/a metaboliților acestuia. Din cauza riscului de transmitere a HIV și de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați, femeile trebuie să fie instruite să nu alăpteze dacă sunt tratate cu EVOTAZ.

Fertilitatea

Nu a fost studiat efectul EVOTAZ asupra fertilității la om. Într-un studiu non-clinic privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan, atazanavir a modificat estrul, fără a avea efecte asupra împerecherii sau a fertilității (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date privind efectele cobicistat asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare ale cobicistat asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EVOTAZ are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară amețeli după administrarea de scheme terapeutice care includ atazanavir și cobicistat (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al EVOTAZ se bazează pe datele disponibile din studiile clinice cu atazanavir, atazanavir potențat cu cobicistat sau cu ritonavir și pe datele obținute după punerea pe piață.

Deoarece EVOTAZ conține atazanavir și cobicistat, reacțiile adverse asociate cu fiecare dintre aceste componente pot fi așteptate.

Într-un studiu de fază III (GS-US-216-0114), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în grupul de tratament cu atazanavir potențat cu cobicistat au fost asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche ale bilirubinei (vezi Tabelul 2).

În două studii clinice controlate, în care subiecților li s-a administrat atazanavir în monoterapie (400 mg o dată pe zi) sau atazanavir (300 mg pe zi) potențat cu ritonavir (100 mg pe zi), reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost greață, diaree și icter. În majoritatea cazurilor, icterul a fost raportat în interval de câteva zile până la câteva luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În timpul supravegherii după punerea pe piață, la pacienții infectați cu HIV tratați cu atazanavir, cu sau fără ritonavir în asociere, a fost raportată boală renală cronică (vezi pct. 4.4).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Clasa de aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
mai puțin frecvente	hipersensibilitate
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
frecvente	creșterea apetitului alimentar
mai puțin frecvente	scădere ponderală, creștere ponderală, anorexie
<i>Tulburări psihice</i>	
frecvente	insomnie, vise neobișnuite
mai puțin frecvente	depresie, tulburări ale somnului, dezorientare, anxietate
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
frecvente	cefalee, amețeli, somnolență, disgeuzie
mai puțin frecvente	neuropatie periferică, sincopă, amnezie
<i>Tulburări oculare</i>	
foarte frecvente	icter ocular
<i>Tulburări cardiace</i>	
mai puțin frecvente	torsada vârfurilor ^a
rare	prelungirea intervalului QTc ^a , edeme, palpitații
<i>Tulburări vasculare</i>	
mai puțin frecvente	hipertensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
mai puțin frecvente	dispnee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
foarte frecvente	greață
frecvente	vărsături, diaree, dispepsie, durere abdominală, distensie abdominală, flatulență, xerostomie
mai puțin frecvente	pancreatită, gastrită, stomatită aftoasă
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
foarte frecvente	icter
frecvente	hiperbilirubinemie
mai puțin frecvente	hepatită, colelitiază ^a , colestază ^a
rare	hepatosplenomegalie, colecistită ^a

Clasa de aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacții adverse
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
frecvente	erupție cutanată tranzitorie
mai puțin frecvente	prurit, eritem polimorf ^{a,b} , erupții cutanate toxice ^{a,b} , erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) ^{a,b} , angioedem ^a , urticarie, alopecie
rare	sindrom Stevens-Johnson ^{a,b} , erupție cutanată veziculo-buloasă, eczemă, vasodilatație
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
mai puțin frecvente	mialgii, atrofie musculară, artralгии
rare	miopatie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
mai puțin frecvente	nefrolitiază ^a , hematurie, proteinurie, polakiurie, nefrită interstițială, boală renală cronică ^a
rare	durere renală
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
mai puțin frecvente	ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
frecvente	fatigabilitate
mai puțin frecvente	febră, astenie, durere toracică, stare generală de rău
rare	tulburări de mers

^a Aceste reacții adverse au fost identificate prin supraveghere după punerea pe piață. Cu toate acestea, frecvențele au fost estimate printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți expuși la atazanavir (cu și fără ritonavir) în studii clinice randomizate, controlate și în alte studii clinice disponibile (n = 2321).

^b Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindromul reactivării imune și afecțiunile autoimune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă, poate să apară o reacție inflamatorie în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), determinată de germeni oportuniști asimptomatici sau reziduali. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Osteonecroza

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc generali dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutateii corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4)

Erupții cutanate tranzitorii și sindroame asociate

Erupțiile cutanate tranzitorii sunt, în general, erupții maculo-papulare ușoare până la moderate, care apar în primele 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu atazanavir.

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ), eritemul polimorf, erupțiile cutanate toxice și erupțiile cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) au fost raportate în asociere cu utilizarea atazanavir (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală

S-a demonstrat că administrarea cobicistat, o componentă a EVOTAZ, reduce clearance-ul estimat al creatininei din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. O creștere a creatininei serice numai din cauza efectului inhibitor al cobicistat comparativ cu valoarea inițială nu depășește, în general, 0,4 mg/dl.

În studiul GS-US-216-0114, reducerile clearance-ului estimat al creatininei au apărut precoce în cursul tratamentului cu cobicistat, după care s-au stabilizat. După 144 săptămâni de tratament, modificarea medie (\pm DS) a ratei estimate de filtrare glomerulară (RFG_e), calculată prin formula Cockcroft-Gault, a fost de $-15,1 \pm 16,5$ ml/minut în grupul tratat combinat cu doze fixe cu atazanavir potențat cu cobicistat plus asocierea cu doze fixe de emtricitabină și tenofovir DF și de $-8,0 \pm 16,8$ ml/minut în grupul tratat combinat cu doze fixe cu atazanavir potențat cu ritonavir plus asocierea cu doze fixe de emtricitabină și tenofovir DF.

Efecte la nivel hepatic

În studiul GS-US-216-0114, pe parcursul celor 144 săptămâni de tratament, hiperbilirubinemia ($> 1 \times$ LSVN) a fost frecventă: 97,7% dintre subiecții din grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat cu doze fixe plus asocierea cu doze fixe de emtricitabină și tenofovir DF și 97,4% dintre subiecții din grupul tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir cu doze fixe plus asocierea cu doze fixe de emtricitabină și tenofovir DF. Cu toate acestea, o proporție mai mare a subiecților din grupul tratat cu atazanavir potențat cu cobicistat a prezentat creșteri ale concentrației plasmatice de bilirubină totală $> 2 \times$ LSVN comparativ cu cei din grupul tratat cu atazanavir potențat cu ritonavir (88,0% față de 80,9%). Ratele întreruperii administrării medicamentului de studiu din cauza evenimentelor adverse legate de bilirubină au fost scăzute și similare în ambele grupuri (4,9% în grupul de tratament potențat cu cobicistat și 4,0% în grupul de tratament potențat cu ritonavir). A fost înregistrată o creștere de $> 3 \times$ LSVN a valorilor alanin aminotransferazei sau a aspartat aminotransferazei la 12,8% dintre subiecții din grupul de tratament potențat cu cobicistat și la 9,0% dintre cei din grupul de tratament potențat cu ritonavir.

Modificări ale testelor de laborator

Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator, la pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin atazanavir și unul sau mai mulți INRT, au fost creșterea bilirubinemiei totale raportată predominant ca bilirubină indirectă (neconjugată) crescută (87% Grad 1, 2, 3 sau 4). Gradul 3 sau 4 de creștere a bilirubinemiei totale a fost semnalat la 37% (6% Grad 4). Dintre pacienții anterior tratați cu 300 mg atazanavir o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 95 săptămâni, 53% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale. Dintre pacienții netratați anterior și cărora li s-a administrat 300 mg atazanavir o dată pe zi împreună cu 100 mg ritonavir o dată pe zi, pentru o durată mediană de 96 săptămâni, 48% au prezentat gradele 3-4 de creștere a bilirubinemiei totale (vezi pct. 4.4).

Alte modificări ale testelor de laborator exprimate clinic (Gradele 3 sau 4) raportate la $\geq 2\%$ din pacienții la care se administrează scheme terapeutice care conțin atazanavir și unul sau mai mulți INRT au inclus: concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei (7%), concentrație serică crescută a alanin aminotransferazei / transaminazei glutam-piruvice (ALT/TGP) (5%), neutropenie (5%), concentrație serică crescută a aspartat aminotransferazei / transaminazei glutam-oxaloacetice (AST/TGO) (3%), concentrație plasmatică crescută a lipazei (3%).

Două procente din pacienții tratați cu atazanavir au prezentat concomitent creșteri de Grad 3-4 ale ALT/AST și de Grad 3-4 ale bilirubinei totale.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți de la 3 luni până la < 12 ani

În studiile clinice, pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 18 ani au prezentat o durată medie a tratamentului cu atazanavir de 115 săptămâni. Profilul de siguranță în aceste studii a fost, în general, comparabil cu cel observat la adulți. Atât blocul atrioventricular asimptomatic de gradul 1 (23%), cât și de gradul 2 (1%) au fost raportate la copii și adolescenți. Cea mai frecventă modificare a testelor de laborator raportată la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat atazanavir a fost creșterea bilirubinemiei totale ($\geq 2,6$ ori LSVN, gradul 3-4), care a apărut la 45% dintre pacienți.

Copii și adolescenți de la 12 până la < 18 ani și cu greutatea corporală mai mare de 35 kg

Siguranța atazanavir administrat cu cobicistat plus două INRT (N = 14) a fost evaluată la copii și adolescenți infectați cu HIV-1, cu vârste cuprinse între 12 și < 18 ani pe parcursul a 48 de săptămâni, într-un studiu clinic deschis (GS-US-216-0128). În acest studiu, profilul de siguranță al atazanavir și al cobicistat a fost similar cu cel la adulți.

Alte grupe speciale de pacienți

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau C au prezentat mai mult creșteri ale concentrațiilor serice inițiale ale transaminazelor hepatice decât cei fără hepatite virale cronice. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește creșterea bilirubinemiei între acești pacienți și cei fără hepatită virală. Frecvența hepatitei emergente tratamentului sau creșterile concentrațiilor transaminazelor hepatice la pacienții cu infecție concomitentă, a fost comparabilă între atazanavir și schemele de tratament comparator (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu hepatită cronică coinfectați cu virusul hepatitic B sau cu virusul hepatitic C:

În GS-US-216-0114, 3,6% dintre subiecți au prezentat antigen de suprafață al virusului hepatitei B pozitiv și 5,3% au fost seropozitivi cu virusul hepatitei C. În general subiecții cu anomalii semnificative ale testelor funcției hepatice au avut concentrații serice inițiale ale transaminazelor (AST sau ALT) anormale, infecție concomitentă cronică sau acută, subiacentă, cu virus hepatitic B sau C medicamente cu efect hepatotoxic administrate concomitent (de exemplu, izoniazidă) sau antecedente medicale de alcoolism sau abuz de alcool.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența dobândită la om în cazul supradozajului acut cu EVOTAZ este limitată.

Nu există un antidot specific pentru tratamentul supradozajului cu EVOTAZ. În cazul în care apare supradozajul cu EVOTAZ, pacientul trebuie monitorizat pentru a observa semnele de toxicitate. Tratamentul trebuie să fie reprezentat de măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a electrocardiografe (ECG), precum și supravegherea stării clinice a pacientului. Deoarece atazanavir și cobicistat sunt metabolizate preponderent la nivel hepatic și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatic, este puțin probabil ca dializa să fie eficientă pentru eliminarea semnificativă a acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale de uz sistemic; antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații. Codul ATC: J05AR15

Mecanism de acțiune

EVOTAZ este o combinație cu doze fixe a medicamentului antiretroviral atazanavir asociat cu potențatorul farmacocinetic cobicistat.

Atazanavir

Atazanavir este un inhibitor azapeptid al proteazei (IP) HIV-1. Medicamentul inhibă selectiv procesele specifice virale ale proteinei virale Gag-Pol în celule infectate cu HIV-1, ceea ce previne formarea virionilor maturi și infectarea altor celule.

Cobicistat

Cobicistat este un inhibitor selectiv al mecanismului de acțiune al enzimelor subfamiliei CYP3A a citocromului P450. Inhibarea metabolizării mediate de CYP3A de către cobicistat crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi ale CYP3A, cum este atazanavir, deoarece biodisponibilitatea este limitată și timpul de înjumătățire este scurtat din cauza metabolismului dependent de CYP3A.

Activitate antivirală *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir prezintă activitate anti-HIV-1 (incluzând toate genotipurile testate) și anti-HIV-2 pe culturi de celule.

Cobicistat

Cobicistat nu are activitate antivirală.

Efecte farmacodinamice

Efectul cobicistat asupra proprietăților farmacocinetice ale atazanavir

Efectul antiretroviral al EVOTAZ este determinat de componenta atazanavir. Activitatea cobicistat de potențator farmacocinetic al atazanavir a fost demonstrată în studii de farmacocinetică. În aceste studii de farmacocinetică, expunerea la atazanavir 300 mg asociat cu cobicistat 150 mg a fost concordantă cu cea observată la potențarea cu ritonavir 100 mg. EVOTAZ este bioechivalent cu atazanavir 300 mg o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg o dată pe zi administrate concomitent ca medicamente separate (vezi pct. 5.2).

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienții infectați cu HIV-1 netratați anterior

Siguranța și eficacitatea atazanavir administrat în asociere cu cobicistat la pacienții infectați cu HIV-1 au fost evaluate în studiul GS-US-216-0114 de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ care a înrolat pacienți infectați cu HIV-1, netratați anterior, cu valori inițiale ale clearance-ului estimat al creatininei mai mari de 70 ml/minut (n = 692).

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a fi tratați scheme terapeutice cu comprimate cu doze fixe alcătuite din tenofovir DF 300 mg și emtricitabină 200 mg împreună cu atazanavir 300 mg și cobicistat 150 mg o dată pe zi sau cu atazanavir 300 mg și ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul ARN HIV-1 la screening (≤ 100000 copii/ml sau > 100000 copii/ml). Rata de răspuns virusologic a fost evaluată în ambele brațe de tratament, iar răspunsul virusologic a fost definit prin obținerea unei încărcături virale nedetectabile (< 50 copii de

ARN HIV-1/ml). La momentul inițial, tulpinile virale erau cunoscute ca fiind susceptibile la atazanavir, emtricitabină și tenofovir DF.

Datele demografice și caracteristicile inițiale au fost similare între grupurile la care s-a administrat atazanavir cu cobicistat și grupurile la care s-a administrat atazanavir cu ritonavir. Vârsta medie a subiecților a fost de 36 de ani (interval: 19-70). Valoarea inițială mediană ARN HIV-1 plasmatic a fost 4,81 log₁₀ copii/ml (interval: 3,21-6,44). Valoarea mediană a numărului inițial de celule CD4+ (interval: 1-1455) a fost de 352 celule/mm³ și 16,9% dintre subiecți au avut numărul de celule CD4+ ≤ 200 celule/mm³. Proporția subiecților cu încărcătura virală inițială > 100000 copii/ml a fost de 39,7%. Rezultatele tratamentului în Săptămânile 48 și 144 ale studiului GS-US-216-0114 sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Rezultatele privind răspunsul virusologic în Săptămânile 48^a și 144^b de tratament randomizat din studiul GS-US-216-0114

	Săptămâna 48		Săptămâna 144	
	Atazanavir și cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir și ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir și cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir și ritonavir ^f (n = 348)
Succes virusologic ARN HIV-1 < 50 copii/ml	85%	87%	72%	74%
Diferența dintre schemele terapeutice	-2,2% (Î 95% = -7,4%; 3,0%)		-2,1% (Î 95% = -8,7%, 4,5%)	
Eșec virusologic^c	6%	4%	8%	5%
Fără date virusologice disponibile în intervalul de evaluare până la Săptămâna 48 sau Săptămâna 144	9%	9%	20%	21%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza unui EA sau a decesului ^d	6%	7%	11%	11%
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive și valoarea disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml ^e la ultima evaluare	3%	2%	8%	10%
Absența datelor în intervalul de evaluare, în condițiile continuării tratamentului cu medicamentul de studiu	0%	0%	< 1%	< 1%

^a Intervalul de evaluare corespunzător săptămânii 48 este cuprins între Zilele 309 și 378 (inclusiv)

^b Intervalul de evaluare corespunzător săptămânii 144 este cuprins între Zilele 967 și 1050 (inclusiv)

^c Include subiecții care au avut ≥ 50 copii/ml în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 48 sau 144, subiecții care au întrerupt precoce tratamentul din cauza absenței sau pierderii eficacității, subiecții care au întrerupt tratamentul din alte motive decât apariția unui eveniment advers, deces sau absența sau pierderea eficacității și care la momentul întreruperii tratamentului aveau o încărcătură virală ≥ 50 copii/ml.

^d Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers (EA) sau a decesului în orice moment din cadrul intervalului de evaluare începând din Ziua 1 în condițiile absenței datelor virusologice privind efectul tratamentului din intervalul de evaluare specificat.

^e Include subiecții care au întrerupt tratamentul din alte motive decât un eveniment advers, deces, absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierderea din urmărire.

^f Plus schema terapeutică de bază conținând combinația cu doze fixe de emtricitabină 200 mg și tenofovir DF 300 mg.

Schema terapeutică alcătuită din combinațiile cu doze fixe de atazanavir și cobicistat împreună cu emtricitabină și tenofovir DF a fost non-inferioară privind obținerea unei încărcături virale ARN HIV-1 < 50 copii/ml comparativ cu schema terapeutică alcătuită din combinațiile cu doze fixe de atazanavir și ritonavir împreună cu emtricitabină și tenofovir DF.

În studiul GS-US-216-0114, valoare medie a creșterii a numărului de celule CD4+ în Săptămânile 48 și 144 față de momentul inițial a fost de 213 și 310 celule/mm³ la pacienții tratați cu atazanavir potențat cu cobicistat și, respectiv, de 219 și 332 celule/mm³ la pacienții tratați cu atazanavir potențat cu ritonavir.

Rezistență

Profilul rezistenței la EVOTAZ este determinat de atazanavir. Cobicistat nu determină selectarea mutațiilor de rezistență ale HIV datorită absenței activității antivirale.

Atazanavir

În studiile clinice, la pacienții netratați anterior cu terapie antiretrovirală, tratați cu atazanavir / nepotențat, substituția I50L, uneori în asociere cu o modificare a A71V reprezintă semnătura substituției care determină rezistență la atazanavir. Nivelurile rezistenței la atazanavir au crescut de la 3,5 la 29 ori fără o dovadă de existență a rezistenței încrucișate fenotipice la alți IP. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului REYATAZ.

Atazanavir potențat cu cobicistat

Sunt disponibile date limitate privind dezvoltarea rezistenței la atazanavir potențat cu cobicistat.

Într-o analiză efectuată la subiecți cu eșec terapeutic tratați cu atazanavir 300 mg administrat concomitent cu cobicistat 150 mg în cadrul studiului GS-US-216-0114 până în săptămâna 144, au fost disponibile rezultate genotipice de rezistență evaluabile pentru tulpinile virale izolate la inițierea studiului și tulpinile corespunzătoare izolate la momentul eșecului terapeutic la toate 21 cazuri de eșec virusologic din acest grup (6%, 21/344). Dintre acești 21 subiecți, 3 au dezvoltat substituția M184V asociată rezistenței la emtricitabină. Niciun subiect nu a dezvoltat substituții asociate rezistenței la tenofovir, K65R sau K70E, sau orice substituție asociată cu rezistența primară la inhibitorii de protează. În grupul tratat cu atazanavir 300 mg administrat concomitent cu ritonavir 100 mg, au fost disponibile rezultate genotipice de rezistență evaluabile pentru toate cele 19 cazuri de eșec virusologic (5%, 19/348). Dintre acești 19 subiecți, 1 subiect a dezvoltat substituția M184V asociată rezistenței la emtricitabină, fără substituții asociate rezistenței la tenofovir sau la inhibitorii de protează.

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți de la 3 luni până la < 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg
Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EVOTAZ în tratamentul infecției cu HIV-1 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Copii și adolescenți de la 12 până la < 18 ani și cu greutatea corporală mai mare de 35 kg
Siguranța și eficacitatea atazanavir cu cobicistat au fost evaluate într-un studiu deschis de fază 2/3, Studiul GS-US-216-0128 la copii și adolescenți suprimați virologic infectați cu HIV-1, cu vârste cuprinse între 12 și < 18 ani, cu clearance-ul creatininei estimat inițial ≥ 90 ml/minut. Paisprezece pacienți au primit atazanavir 300 mg cu cobicistat 150 mg o dată pe zi, administrat cu un regim de fond care conține două INRT.

Vârsta medie a pacienților a fost de 14 ani (interval: 12-17); greutatea medie a pacienților a fost de 52,7 kg (interval: 46,5 până la 63,3); 71% au fost de sex masculin; 57% au fost de origine asiatică, 29% au fost caucazieni, și 14% au fost de origine afro-americană. La momentul inițial, 13/14 subiecți aveau ARN HIV-1 plasmatic < 50 copii/ml și 1 subiect avea ARN HIV-1 plasmatic = 50 copii/ml.

La pacienții tratați cu atazanavir + cobicistat, numărul mediu inițial de celule CD4+ și CD4+% a fost de 770 celule/mm³ (interval: 486 până la 1765) și respectiv 33% (interval: 23% până la 45%). În săptămâna 48, 93% (13/14) dintre pacienți au păstrat ARN HIV-1 < 50 copii/ml și modificarea mediană față de valoarea inițială a numărului de celule CD4+ și CD4+% a fost de -60 celule/mm³ și respectiv -0,3%. Trei din 14 pacienți s-au calificat pentru analiza rezistenței: 1 pacient nu a prezentat rezistență la protează sau reverstranscriptază și 2 au prezentat lipsă de date din cauza eșecului testului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Un comprimat de EVOTAZ este bioechivalent cu o capsulă de atazanavir (300 mg) plus un comprimat de cobicistat (150 mg) după administrarea pe cale orală a unei doze unice cu o masă ușoară la subiecți sănătoși (n = 62).

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale atazanavir în asociere cu cobicistat sau componentele individuale ale EVOTAZ.

Absorbție

Într-un studiu în care subiecții infectați cu HIV (n = 22) au fost instruiți să își administreze atazanavir 300 mg împreună cu cobicistat 150 mg o dată pe zi cu alimente, valorile C_{max} , ASC_{tau} și C_{tau} (valoare medie \pm DS) pentru atazanavir la starea de echilibru au fost de $3,9 \pm 1,9$ μ g/ml, de $46,1 \pm 26,2$ μ g•oră/ml și, respectiv, de $0,80 \pm 0,72$ μ g/ml. Valorile C_{max} , ASC_{tau} și C_{tau} (valoare medie \pm DS) pentru cobicistat la starea de echilibru au fost de $1,5 \pm 0,5$ μ g/ml, $11,1 \pm 4,5$ μ g•oră/ml și, respectiv, $0,05 \pm 0,07$ μ g/ml (n = 22).

Efectul alimentelor

Administrarea unei doze unice de EVOTAZ cu o masă ușoară (336 kcal, 5,1 g de lipide, 9,3 g de proteine) a determinat o creștere cu 42% a C_{max} pentru atazanavir, o creștere cu 28% a ASC pentru atazanavir, o creștere cu 31% a C_{max} pentru cobicistat și o creștere cu 24% a ASC pentru cobicistat în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea unei doze unice de EVOTAZ cu o masă bogată în lipide (1038 kcal, 59 g de lipide, 37 g de proteine) a determinat o reducere cu 14% a C_{max} pentru atazanavir fără modificarea ASC pentru atazanavir sau a expunerii la cobicistat (C_{max} , ASC) în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Concentrația de atazanavir pe 24 ore după o masă bogată în lipide a crescut cu aproximativ 23% datorită absorbției întârziate; valoarea mediană a T_{max} a crescut de la 2,0 la 3,5 ore. După o masă bogată în grăsimi, C_{max} și ASC au scăzut cu 36% în comparație cu o scădere de 25% a celor două valori, după o masă ușoară; cu toate acestea, concentrația de atazanavir după 24 de ore a fost similară cu cea de EVOTAZ când a fost administrat cu o masă ușoară și o masă bogată în grăsimi. Pentru creșterea biodisponibilității, EVOTAZ trebuie administrat cu alimente.

Distribuție

Atazanavir

La om, atazanavir se leagă în proporție de aproximativ 86% de proteinele serice în cazul unor concentrații cuprinse în intervalul 100 și 10000 ng/ml. Atazanavir se leagă de alfa-1 glicoproteină acidă (AGA) și de albumină în proporții similare (89% și, respectiv, 86%, la 1000 ng/ml). Într-un studiu cu doze multiple efectuat la pacienți infectați cu HIV, cărora li s-au administrat doze de 400 mg atazanavir o dată pe zi cu alimente cu conținut scăzut de lipide, pentru 12 săptămâni, atazanavir a fost decelat în lichidul cefalorahidian și spermă.

Cobicistat

La om, cobicistat se leagă în proporție de 97-98% de proteinele plasmatică, iar raportul dintre media concentrațiilor medicamentului în plasmă și sânge a fost egal cu 2.

Metabolizare

Atazanavir

Studiile efectuate la om și studiile *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani au demonstrat că atazanavir este metabolizat în principal de către izoforma CYP3A4 rezultând metaboliți oxigenați. Metaboliții sunt excretați în bilă ca și alți metaboliți liberi sau glucuronidați. Căi suplimentare minore de metabolizare sunt N-dezalchilarea și hidroliza. S-au detectat în plasmă alți doi metaboliți minori ai atazanavir. Niciun metabolit nu a prezentat *in vitro* activitate antivirală.

Cobicistat

Cobicistat este metabolizat prin oxidare mediată (major) de CYP3A și (minor) de CYP2D6 și nu este supus glucuronidării. După administrarea pe cale orală de [¹⁴C]cobicistat, 99% din radioactivitatea circulantă din plasmă a fost determinată de cobicistatul nemodificat. Sunt observate concentrații scăzute de metaboliți în urină și în materiile fecale care nu contribuie la activitatea inhibitorie a cobicistat asupra activității CYP3A.

Eliminare

Atazanavir

După administrarea dozei unice de 400 mg [¹⁴C]-atazanavir, 79% și 13% din totalul radioactivității a fost regăsită în materiile fecale și, respectiv, în urină. Aproximativ 20% și 7% din doza administrată au fost regăsite în fecale și, respectiv, în urină, sub formă nemodificată. Excreția medie urinară a medicamentului sub formă nemodificată a fost 7% după 2 săptămâni în cazul administrării dozei de 800 mg o dată pe zi. La pacienții infectați cu HIV (n = 33, studii combinate), timpul mediu de înjumătățire plasmatică pentru dozele din intervalul de doze al atazanavir a fost de 12 ore la starea de echilibru după administrarea unei doze de 300 mg zilnic cu ritonavir 100 mg o dată pe zi împreună cu o alimentație cu conținut scăzut de lipide.

Cobicistat

După administrarea pe cale orală a [¹⁴C]-cobicistat, 86% și 8,2% din doză s-a regăsit în materiile fecale și, respectiv, în urină. Valoarea mediană a timpului de înjumătățire terminal în plasmă pentru cobicistat este de aproximativ 3-4 ore.

Linearitate/non-linearitate

Atazanavir

Atazanavir demonstrează un profil farmacocinetic non-linear cu creșteri mai mari decât cele proporționale cu doza ale valorilor ASC și C_{max} în intervalul de doze de la 200 mg până la 800 mg o dată pe zi.

Cobicistat

Expunerile la cobicistat sunt non-lineare și mai mari decât cele proporționale cu doza, pentru doze cuprinse între 50 mg - 400 mg, în concordanță cu activitatea unui inhibitor al mecanismului de acțiune al CYP3A.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Atazanavir

La subiecții sănătoși, eliminarea renală a atazanavir nemetabolizat a fost de aproximativ 7% din doza administrată. Nu sunt disponibile date de farmacocinetică pentru asocierea atazanavir cu cobicistat la pacienții cu insuficiență renală. Atazanavir a fost studiat la pacienții adulți cu insuficiență renală severă (n = 20), inclusiv la pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, la doze repetate de 400 mg o dată pe zi. Cu toate că acest studiu a prezentat câteva limitări (de exemplu concentrațiile medicamentului nelegat de proteinele plasmatică nu au fost studiate), rezultatele au sugerat că parametrii farmacocinetici ai atazanavir au scăzut cu 30% până la 50% la pacienții care efectuează

hemodializă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Mecanismul acestei scăderi este necunoscut (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Cobicistat

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică privind cobicistat la subiecți neinfecțati cu HIV-1 și cu insuficiență renală severă (clearance-ul estimat al creatininei sub 30 ml/minut). Nu au fost observate diferențe semnificative privind proprietățile farmacocinetice ale cobicistat între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși, în concordanță cu clearance-ul renal scăzut al cobicistat.

Insuficiența hepatică

Atazanavir

Atazanavir este metabolizat și eliminat preponderent prin ficat. Efectele insuficienței hepatice asupra farmacocineticii atazanavir asociat cu cobicistat nu au fost studiate. Concentrațiile atazanavir administrat în asociere cu cobicistat sunt de așteptat să crească la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Cobicistat

Cobicistat este metabolizat și eliminat în principal de către ficat. A fost efectuat un studiu care a evaluat proprietățile farmacocinetice ale cobicistat la subiecți fără infecție HIV-1, având insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind proprietățile farmacocinetice ale cobicistat între subiecții cu insuficiență hepatică moderată și subiecții sănătoși. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice severe (clasa C conform clasificării Child-Pugh) asupra proprietăților farmacocinetice ale cobicistat.

Vârstnici

Nu au fost evaluate proprietățile farmacocinetice ale atazanavir și cobicistat, în monoterapie sau în asociere, la vârstnici (cu vârsta de 65 ani sau peste).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți de la 3 luni până la ≤ 12 ani

La copii și adolescenți de la 3 luni până la < 12 ani, nu sunt disponibile date privind proprietățile farmacocinetice ale atazanavir și cobicistat administrate în asociere.

Copii și adolescenți de la 12 până la < 18 ani și cu greutatea corporală mai mare de 35 kg

La copii și adolescenți de la 12 până la < 18 ani care au primit atazanavir potențat cu cobicistat ($n = 14$) în Studiul GS-US-216-0128, expunerile la atazanavir și cobicistat (ASC_{tau} , C_{max} , și C_{trough}) au fost mai mari (24% până la 180%) decât la adulți; cu toate acestea, creșterile nu au fost considerate semnificative clinic, deoarece profilurile de siguranță au fost similare la pacienții adulți și la copii și adolescenți.

Sex

Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice semnificative clinic în funcție de sex în cazul atazanavir sau cobicistat.

Rasă

Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice semnificative clinic în funcție de rasă în cazul atazanavir sau cobicistat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-un studiu cu durată de 3 luni care a evaluat toxicitatea la administrarea orală a asocierii dintre atazanavir și cobicistat la șobolan, nu au fost evidențiate interacțiuni toxicologice deoarece nu au fost observate efecte toxice aditive sau sinergice. În comparație cu profilurile în monoterapie, toate rezultatele au putut fi atribuite administrării fie de atazanavir, fie de cobicistat.

Într-un studiu farmacologic *ex vivo* la iepure, cordurile izolate au fost expuse la atazanavir, cobicistat sau la asocierea dintre atazanavir și cobicistat. Fiecare medicament în monoterapie a determinat efecte asupra contractilității ventriculului stâng și a prelungirii intervalului PR la concentrații de cel puțin 35 ori mai mari decât concentrațiile libere de atazanavir și cobicistat la C_{max} corespunzătoare dozelor recomandate la om (RHD - recommended human dose). În cazul administrării în asociere, nu au fost observate efecte cardiovasculare clare aditive sau sinergice la concentrații de atazanavir și cobicistat de cel puțin 2 ori mai mari decât concentrațiile libere de atazanavir și cobicistat la C_{max} corespunzătoare dozelor recomandate la om (RHD).

Următoarele afirmații reflectă rezultatele preclinice de siguranță ale fiecărei substanțe active din EVOTAZ.

Atazanavir

În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șoarece, șobolan și câine constatările referitoare la atazanavir au fost, în general, limitate la ficat și au inclus creșteri minime până la ușoare ale bilirubinemiei și ale concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice, vacuolizare și hipertrofie hepatocelulare, și, doar la femelele de șoarece, necroză celulară. La șoarece (masculi), șobolan și câine, expunerile sistemice la atazanavir în urma administrării dozelor care se asociază cu modificări hepatice au fost cel puțin egale cu cele observate la om în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. La femelele de șoarece, expunerea la atazanavir, în cazul administrării unei doze care determină necroză celulară, a fost de 12 ori mai mare decât expunerea la om, în cazul administrării dozei de 400 mg o dată pe zi. Glicemia și colesterolemia au prezentat creșteri minime-ușoare la șobolan, dar nu și la șoarece sau câine.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace umane clonate (hERG), au fost inhibitate în proporție de 15% în cazul unei concentrații de atazanavir (30 μ M) corespunzătoare la 30 de ori concentrația de medicament liber C_{max} la om. Concentrațiile similare ale atazanavir au crescut cu 13% durata potențialului de acțiune (APD₉₀) în studiu pe fibre Purkinje la iepure. Modificările electrocardiografice (bradicardie sinusală, alungirea intervalului PR, a intervalului QT și a complexului QRS) au fost observate doar în primele 2 săptămâni de studiu asupra toxicității la administrare orală, efectuat la câine. Următoarele 9 luni în studiile asupra toxicității în administrare orală la câine nu au arătat modificări electrocardiografice legate de medicament. Relevanța clinică a acestor date non-clinice este necunoscută. La om, efectele cardiace potențiale ale acestui medicament nu pot fi excluse (vezi pct. 4.4 și 4.8). Potențialul alungirii intervalului PR trebuie luat în considerare la cazurile de supradozaj (vezi pct. 4.9).

Într-un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce la șobolan, atazanavir a modificat estrul fără efecte asupra împerecherii sau fertilității. Nu s-au observat efecte teratogene la șobolan sau iepure în cazul administrării dozelor maternotoxice. La femelele de iepure gestante, leziunile extinse ale stomacului și intestinului au fost observate la animalele decedate sau muribunde la doze mateme de 2-4 ori mai mari decât doza administrată în studiul privind embriogeneza definitivă. În evaluarea în perioadele pre- și postnatală la șobolan, atazanavir determină reducerea tranzitorie a greutatei corporale la pui, la doze toxice pentru mamă. Expunerea sistemică la atazanavir la doze care determină toxicitate maternă a fost cel puțin egală sau ușor mai mare decât cea observată la om, administrându-se o doză zilnică unică de 400 mg.

Atazanavir nu a determinat rezultate pozitive în testul mutației reversibile Ames, dar a determinat aberații cromozomiale *in vitro* atât în absența, cât și în prezența activării metabolice. În studii *in vivo* la șobolan, atazanavir nu a determinat micronuclei în măduva osoasă, modificări ADN la nivelul duodenului (test "cometa"), sau repararea ADN neprogramată în ficat la concentrații plasmatice și tisulare care le depășesc pe cele care au fost clastogenice *in vitro*.

În studiile pe termen lung asupra carcinogenității atazanavir la șoarece și șobolan, o creștere a incidenței adenoamelor hepatice benigne a fost observată numai la femelele șoarece. Creșterea incidenței adenoamelor hepatice benigne la femelele șoarece a fost probabil secundară modificărilor

citotoxice hepatice manifestate prin necroză celulară și este considerată a nu avea relevanță pentru om la expunerea terapeutică intenționată. Nu au fost găsite tumori la masculii de șoarece sau la șobolan.

Atazanavir a crescut opacitatea corneei la bovine într-un studiu *in vitro* asupra iritațiilor oculare, indicând că acesta poate fi iritant ocular în urma contactului direct cu ochii.

Cobicistat

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Nu au fost observate efecte teratogene în studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la șobolan și iepure. La șobolan, au fost observate modificări de osificare a coloanei vertebrale și sternului la fetuși în asociere cu o doză care a produs toxicitate maternă semnificativă.

Studii *ex vivo* la iepure și *in vivo* la câine sugerează un potențial redus al cobicistat de prelungire a intervalului QT; cobicistat poate prelungi ușor intervalul PR și poate reduce funcția ventriculului stâng la concentrații medii de cel puțin 10 ori mai mari decât expunerea la om la doza zilnică recomandată de 150 mg.

Un studiu de carcinogenitate pe termen lung efectuat cu cobicistat la șobolan a evidențiat potențialul tumorigen specific pentru această specie, considerat ca fiind fără relevanță pentru om. Un studiu de carcinogenitate pe termen lung efectuat la șoarece nu a evidențiat niciun potențial carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

celuloză microcristalină (E460(i))
croscarmeloză sodică (E468)
amidonglicolat de sodiu
crospovidonă (E1202)
acid stearic (E570)
stearat de magneziu (E470b)
hidroxipropilceluloză (E463)
dioxid de siliciu (E551)

Film

hipromeloză (hidroxipropil metil celuloză, E464)
dioxid de titan (E171)
talc (E553b)
triacetină (E1518)
oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu un sistem de închidere securizat pentru copii, din polipropilenă. Fiecare flacon conține 30 comprimate filmate și un desicant din gel de siliciu.

Sunt disponibile ambalaje cu următoarele dimensiuni: cutie din carton care conține 1 flacon cu 30 comprimate filmate și cutie din carton care conține 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1025/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 27 Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

▪ **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

▪ **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**TEXT PENTRU CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimate filmate
atazanavir/cobicistat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține atazanavir 300 mg (sub formă de sulfat) și cobicistat 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate
90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1025/001 30 comprimate filmate
EU/1/15/1025/002 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

evotaz

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimate filmate atazanavir/cobicistat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EVOTAZ și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați EVOTAZ
3. Cum să luați EVOTAZ
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EVOTAZ
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EVOTAZ și pentru ce se utilizează

EVOTAZ conține două substanțe active:

- **atazanavir, un medicament antiviral (sau antiretroviral).** Este unul dintre *inhibitorii de protează*. Aceste medicamente controlează infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) prin inhibarea producerii unei proteine de care HIV are nevoie pentru multiplicarea sa. Aceste medicamente acționează prin reducerea cantității de virus (HIV) în organismul dumneavoastră și, prin urmare, vă întărește sistemul imunitar. În acest sens, atazanavir reduce riscul dezvoltării bolilor legate de infecția cu HIV.
- **cobicistat, un medicament care ajută la îmbunătățirea efectelor atazanavir (denumit potențator farmacocinetic).** Cobicistat nu tratează în mod direct infecția cu HIV, însă crește concentrațiile de atazanavir din sânge. Acest efect se obține prin încetinirea descompunerii atazanavir, ceea ce îi permite acestuia să rămână în organism o perioadă mai îndelungată.

EVOTAZ poate fi utilizat de către adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală mai mare de 35 kg) care sunt infectați cu HIV, virusul care determină sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). EVOTAZ este utilizat în asociere cu alte medicamente anti-HIV, pentru a ajuta să mențină sub control infecția dumneavoastră cu HIV. Medicul va discuta cu dumneavoastră care din asocierile acestor medicamente cu EVOTAZ este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați EVOTAZ

Nu luați EVOTAZ

- **dacă sunteți alergic** la atazanavir, cobicistat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- **dacă aveți probleme moderate sau severe cu ficatul**
- **dacă luați oricare dintre aceste medicamente:** vezi de asemenea *EVOTAZ împreună cu alte medicamente*
 - rifampicină, un antibiotic folosit pentru tratamentul tuberculozei)

- carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (antiepileptice utilizate pentru prevenirea crizelor convulsive)
- astemizol sau terfenadină (utilizate frecvent pentru a trata simptomele alergice, aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală); cisapridă (utilizată pentru a trata refluxul gastric, numit uneori arsuri în capul pieptului); pimozidă (utilizată pentru a trata schizofrenia); amiodaronă, dronedaronă, chinidină, lidocaină (injectabilă) sau bepridil (utilizate pentru corectarea ritmului cardiac); ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, ergometrină și metilergonovină (utilizate pentru tratamentul durerilor de cap); și alfuzosin (utilizat pentru tratamentul măririi glandei numită prostată)
- quetiapină (utilizată pentru a trata schizofrenia, tulburarea bipolară și tulburarea depresivă majoră); lurasidonă (indicat pentru tratamentul schizofreniei)
- medicamente care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*, un preparat pe bază de plante).
- triazolam și midazolam administrat pe cale orală (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți și/sau să reducă anxietatea)
- simvastatină, lovastatină și lomitapidă (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- avanafil (utilizat pentru tratamentul disfuncției erectile)
- colchicină (utilizată pentru tratamentul gutei), dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul
- dabigatran și ticagrelor (utilizat pentru a preveni și a reduce riscul de formare a cheagurilor de sânge)
- medicamente care conțin grazoprevir, incluzând combinația în doze fixe de elbasvir/grazoprevir, și medicamente care conțin combinația în doze fixe de glecaprevir/pibrentasvir (utilizate pentru tratamentul infecției cronice cu virus hepatitic C)

Nu luați sildenafil în asociere cu EVOTAZ atunci când sildenafil este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, sildenafil este utilizat pentru tratamentul disfuncției erectile. Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sildenafil pentru tratamentul disfuncției erectile.

Dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Unele persoane au nevoie de o atenție deosebită înainte sau în timpul tratamentului cu EVOTAZ. Înainte să luați EVOTAZ, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

EVOTAZ nu este un tratament pentru vindecarea infecției cu HIV. Puteți continua să faceți infecții sau alte boli legate de infecția cu HIV.

Fiți siguri că medicul dumneavoastră știe:

- dacă aveți probleme cu ficatul
- dacă apar semne sau simptome de pietre ale vezicii biliare (durere în partea dreaptă). Pietre ale vezicii biliare au fost raportate la pacienții care au luat atazanavir, o componentă de EVOTAZ.
- dacă aveți hemofilie A sau B. Puteți prezenta creșterea frecvenței sângerărilor.
- dacă aveți probleme cu rinichii sau efectuați ședințe de hemodializă. La pacienții care iau atazanavir, o componentă a EVOTAZ, s-a raportat formarea de pietre la rinichi. Dacă prezentați semne sau simptome ale pietrelor la rinichi (durere lombară, sânge în urină, durere la urinare), vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră
- dacă luați contraceptive orale („**Pilula**”) pentru a preveni apariția unei sarcini nedorite. Dacă utilizați în prezent un contraceptiv oral sau dacă utilizați un platură contraceptiv pentru a preveni apariția unei sarcini nedorite, în acest caz trebuie să utilizați un tip diferit de contracepție eficientă (de exemplu, prezervativ)

La unii pacienți cu infecție HIV avansată (SIDA) și antecedente de infecții cu germeni oportuniști, imediat după începerea tratamentului anti-HIV, pot să apară semne și simptome ale inflamațiilor

determinate de infecțiile precedente. Se crede că aceste simptome se datorează îmbunătățirii răspunsului imun al organismului, capacității organismului de a lupta cu infecțiile care au fost prezente în antecedente fără simptome evidente clinic. Dacă observați orice fel de simptome de infecție, vă rugăm informați imediat medicul dumneavoastră. În plus față de infecțiile oportuniste, pot, de asemenea, să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Unii dintre pacienții la care s-a administrat terapie antiretrovirală combinată pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

La pacienții la care s-a administrat EVOTAZ a apărut hiperbilirubinemia (o creștere a cantității de bilirubină în sânge). Semnele acesteia pot să fie o îngălbenire ușoară a pielii sau a albului ochilor. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Erupții grave pe piele, inclusiv sindrom Stevens-Johnson, au fost raportate la pacienții tratați cu EVOTAZ. Dacă vă apare o erupție pe piele, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

EVOTAZ poate afecta buna funcționare a rinichilor dumneavoastră.

Dacă observați o modificare a modului în care bate inima dumneavoastră (schimbare a ritmului cardiac), vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 35 kg, întrucât utilizarea EVOTAZ nu a fost studiată la această grupă de vârstă.

EVOTAZ împreună cu alte medicamente

Nu trebuie să utilizați EVOTAZ cu anumite medicamente. Acestea sunt enumerate sub Nu luați EVOTAZ, la începutul pct. 2.

Sunt și alte medicamente care nu pot fi luate împreună, sau care pot necesita o schimbare în modul lor de administrare atunci când sunt luate cu EVOTAZ. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este deosebit de important să menționați următoarele:

- medicamente care conțin ritonavir sau cobicistat (medicamente cu efect de potențare)
- alte medicamente pentru a trata infecția cu HIV (de exemplu, indinavir, didanozină, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamidă, efavirenz, etravirină, nevirapină și maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizate pentru a trata hepatita C)
- sildenafil, vardenafil sau tadalafil (utilizate de bărbați pentru tratamentul impotenței [disfuncției erectile])
- dacă luați un contraceptiv oral („Pilula”). Trebuie să utilizați, de asemenea, un tip diferit de contracepție eficientă (de exemplu, prezervativ).
- orice medicament utilizat la tratarea afecțiunilor legate de aciditatea de la nivelul stomacului (“arsuri în capul pieptului”) (de exemplu, antiacide, blocante ale receptorilor H₂ cum este famotidina și inhibitori ai pompei de protoni cum este omeprazolul)

- disopiramidă, flecainidă, mexiletină, propafenonă, digoxină, bosentan, amlodipină, felodipină, nicardipină, nifedipină, verapamil, diltiazem, metoprolol și timolol (medicamente care scad tensiunea arterială, încetinesc frecvența inimii sau care corectează ritmul inimii)
- atorvastatină, pravastatină, fluvastatină, pitavastatină și rosuvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge)
- salmeterol (utilizat pentru tratamentul astmului bronșic)
- ciclosporină, tacrolimus și sirolimus (medicamente care scad intensitatea răspunsului imun)
- unele antibiotice (rifabutină, claritromicină)
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol și fluconazol (antifungice)
- metformin (utilizat pentru a trata diabetul zaharat de tip 2)
- warfarină, apixaban, edoxaban, clopidogrel și rivaroxaban (utilizate pentru a împiedica formarea cheagurilor de sânge)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastină și vincristină (utilizate în tratamentul cancerului)
- trazodonă (utilizată pentru tratamentul depresiei)
- perfenazină, risperidonă, tioridazină, midazolam (dat injectabil), buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam și zolpidem (utilizate pentru tratamentul tulburărilor sistemului nervos)
- buprenorfină (utilizată pentru tratamentul dependenței de opioide și al durerii)

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați: corticosteroizi, inclusiv dexametazonă, betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii ale intestinelor, afecțiunilor inflamatorii ale ochilor, articulațiilor și mușchilor, precum și a altor afecțiuni inflamatorii. În cazul în care nu există posibilitatea utilizării unor tratamente alternative, acest medicament trebuie utilizat numai după o evaluare medicală și în condițiile unei monitorizări atente din partea medicului dumneavoastră pentru depistarea reacțiilor adverse determinate de corticosteroizi.

Sarcina și alăptarea

EVOTAZ nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece concentrațiile de medicament în sângele dumneavoastră pot fi mai scăzute în timpul sarcinii și pot să nu mai fie suficient de mari pentru a menține sub control infecția cu HIV. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie altfel de medicamente dacă rămâneți gravidă în timp ce luați EVOTAZ.

Atazanavir, componentă a EVOTAZ, trece în laptele uman. Nu este cunoscut dacă cobicistat, cealaltă componentă a EVOTAZ, trece în laptele uman, dar s-a demonstrat trecerea în laptele animalelor. Pacienții nu trebuie să alăpteze în timp ce iau EVOTAZ.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unii pacienți au raportat amețeli după ce au luat atazanavir sau cobicistat, substanțele active din EVOTAZ. Dacă vă simțiți amețit sau confuz, nu conduceți și nu folosiți orice aparatură sau utilaje și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

3. Cum să luați EVOTAZ

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. În acest mod, puteți fi sigur că medicamentul este complet eficient și reduceți riscul dezvoltării rezistenței virusului-HIV la tratament.

Doza recomandată de EVOTAZ la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 35 kg) este de un comprimat pe zi pe cale orală și cu alimente, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Comprimatele au un gust neplăcut, de aceea comprimatul se înghite întreg; nu zdrobiți sau mestecați comprimatele. Aceasta vă va ajuta să fiți siguri că luați doza completă.

Dacă luați mai mult EVOTAZ decât trebuie

Dacă, în mod accidental, luați mai multe comprimate de EVOTAZ decât v-a recomandat medicul dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la cel mai apropiat spital pentru recomandări.

Dacă uitați să luați EVOTAZ

Dacă intervalul care a trecut de când trebuia să luați o doză de EVOTAZ este de 12 ore sau mai puțin, luați-o imediat cu alimente și apoi luați următoarea doză programată la ora obișnuită. Dacă ați uitat să luați o doză și au trecut mai mult de 12 ore de la momentul în care ar fi trebuit să luați EVOTAZ, nu mai luați doza omisă. Așteptați și luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu dublați doza următoare. Este important să nu uitați să luați doza de EVOTAZ sau din celelalte medicamente anti-HIV.

Dacă încetați să luați EVOTAZ

Nu opriți administrarea EVOTAZ înainte să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți medicului dacă observați orice eveniment neobișnuit legat de sănătatea dumneavoastră.

Următoarele reacții adverse pot să apară la pacienții tratați cu EVOTAZ

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- greață

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- creșterea concentrațiilor de bilirubină din sânge
- vărsături, diaree, durere de stomac sau disconfort la stomac, indigestie, balonare sau umflare a burții (abdomenului), vânturi (flatulență)
- durere de cap, amețeli
- oboseală extremă
- apetit alimentar crescut, afectarea percepției senzațiilor de gust, uscăciune a gurii
- tulburări de somn, vise neobișnuite, stare de somn
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- bătăi neregulate ale inimii care pot pune viața în pericol (torsada vârfulor)
- reacție alergică (hipersensibilitate)
- inflamație a ficatului
- inflamație a pancreasului, inflamație a stomacului
- reacții alergice, incluzând erupții trecătoare pe piele, temperatură crescută a corpului, valori crescute ale enzimelor ficatului observate la analizele de sânge, o creștere a unui tip de globule albe din sânge [eozinofilie] și/sau mărirea ganglionilor limfatici (vezi pct. 2)
- umflare severă a pielii și a altor țesuturi, cel mai frecvent la nivelul buzelor sau ochilor
- leșin, tensiune arterială crescută
- durere în piept, stare generală de rău, febră

- scurtarea respirației
- formare de pietre la rinichi, inflamație a rinichiului, sânge în urină, exces de proteine în urină, creșterea numărului de urinări, boală renală cronică (cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră)
- pietre la nivelul vezicii biliare
- micșorare a mușchilor, durere articulară, durere musculară
- mărirea sânilor la bărbați
- depresie, anxietate, tulburări de somn
- oboseală sau slăbiciune neobișnuite
- pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate, creștere în greutate
- dezorientare, pierderea memoriei
- amorțeli, slăbiciune, furnicături sau dureri în brațe și picioare
- ulcerații în gură și afte
- erupție pe piele însoțită de mâncărime, căderea sau subțierea neobișnuită a părului, mâncărime

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- reacție alergică, incluzând erupție gravă pe piele, temperatură crescută a corpului și mărirea ganglionilor limfatici (sindrom Stevens-Johnson, vezi pct. 2).
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (prelungirea intervalului QTc)
- mărirea ficatului și a splinei
- inflamație a vezicii biliare
- dureri de rinichi
- acumulare de lichid în țesuturi (umflare)
- acumulare vizibilă de lichid sub piele, erupție pe piele, lărgirea vaselor de sânge
- mod de mers anormal
- durere a mușchilor, sensibilitate musculară sau slăbiciune musculară, neprovocată de exercițiul fizic

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatiche și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatiche, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EVOTAZ

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EVOTAZ

- Substanțele active sunt atazanavir și cobicistat. Fiecare comprimat filmat conține atazanavir 300 mg (sub formă de sulfat) și cobicistat 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului - celuloză microcristalină (E460(i)), croscarmeloză sodică (E468), amidonglicolat de sodiu, crospovidonă (E1202), acid stearic (E570), stearat de magneziu (E470b), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de siliciu (E551)
Filmul - hipromeloză (hidroxipropil metil celuloză, E464), dioxid de titan (E171), talc (E553b), triacetină (E1518), oxid roșu de fier (E172)

Cum arată EVOTAZ și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de EVOTAZ sunt ovale, biconvexe, de culoare roz, cu dimensiuni de aproximativ 19 mm x 10,4 mm, inscripționate cu "3641" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față.

EVOTAZ comprimate filmate este ambalat în flacoane cu 30 comprimate. Sunt disponibile următoarele dimensiuni de ambalaj: cutii cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate sau cutii cu 90 (3 flacoane a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.