

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EVOTAZ 300 mg/150 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera atazanawiru siarczan, co odpowiada 300 mg atazanawiru, i 150 mg kobicystatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana

Różowa, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana o przybliżonych wymiarach 19 mm x 10,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „3641” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt EVOTAZ jest wskazany w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu dorosłych zakażonych wirusem HIV-1, bez znanych mutacji związanych z opornością na atazanawir (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w terapii zakażeń HIV.

#### Dawkowanie

##### *Dorośli*

Zalecana dawka produktu leczniczego EVOTAZ to jedna tabletki przyjmowana raz na dobę, doustnie, z pokarmem (patrz punkt 5.2).

##### *Pominięcie dawki*

Jeśli od pominięcia dawki produktu leczniczego EVOTAZ upłynęło nie więcej niż 12 godzin, należy poinstruować pacjentów o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu EVOTAZ tak szybko, jak to możliwe, z posiłkiem. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

#### Szczególne populacje

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Ze względu na bardzo ograniczone wydalanie kobicystatu i atazanawiru przez nerki, nie są wymagane szczególne środki ostrożności ani dostosowywanie dawki produktu EVOTAZ u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego EVOTAZ u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Kobicystat zmniejszał szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny, bez wpływu na rzeczywistą czynność kłębuszków nerkowych. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem EVOTAZ u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków (np. emtrycytabina, lamiwudyna, tenofowir dyzoproksyl lub adefowir) wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki produktu EVOTAZ stosowanego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Atazanawir i kobicystat są metabolizowane przez wątrobę. Atazanawir należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A według skali Child-Pugh). Jednakże atazanawiru nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym (klasa B w skali Child-Pugh) do ciężkiego (klasa C w skali Child-Pugh). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki kobicystatu. Nie badano stosowania kobicystatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest on zalecany u tych pacjentów.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego EVOTAZ u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie należy stosować produktu leczniczego EVOTAZ u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu EVOTAZ nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy ze względów bezpieczeństwa, zwłaszcza biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko żółtaczk i jąderek podkorowych mózgu związanej z atazanawirem.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EVOTAZ u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### Sposób podawania

EVOTAZ należy podawać doustnie, z pokarmem (patrz punkt 5.2). Tabletkę powlekaną należy połknąć w całości, nie należy jej żuć, łamać, ciąć ani kruszyć.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z następującymi produktami leczniczymi, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, ze względu na możliwość utraty działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5):

- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwpadaczkowe)
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) (produkt roślinny)
- ryfampicyna (lek przeciwmikobakteryjny)

Jednoczesne stosowanie z następującymi produktami leczniczymi ze względu na możliwość ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5):

- kolchicina, gdy stosowana jest u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (lek przeciw dnie moczanowej) (patrz punkt 4.5)
- sildenafil - gdy stosowany jest w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (patrz punkty 4.4 i 4.5 skojarzone stosowanie w leczeniu zaburzeń erekcji), awanafil (inhibitory PDE5)
- symwastatyna i lowastatyna (inhibitory reduktazy HMG-CoA) (patrz punkt 4.5)
- produkty zawierające grazoprewir, w tym produkty złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C) (patrz punkt 4.5)
- produkty złożone zawierające glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (patrz punkt 4.5)
- substraty CYP3A4 lub izoenzym UGT1A1 UDP-glukuronylotransferazy o wąskim indeksie terapeutycznym:
  - alfuzosyna (antagonista receptora alfa-1-adrenergicznego)
  - amiodaron, beprydyl, dronedaron, chinidyna, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo (leki przeciwwarytmiczne, przeciwdławicowe)
  - astemizol, terfenadyna (leki przeciwhistaminowe)
  - cyzapryd (lek działający na motorykę przewodu pokarmowego)
  - pochodne ergotaminy (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergonowina)
  - pimozyd, kwetiapina, lurazydon (leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyki) (patrz punkt 4.5)
  - tikagrelor (inhibitor agregacji płytek)
  - triazolam, midazolam podawany doustnie (leki uspokajające, nasenne) (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5).

Umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Wybór produktu EVOTAZ u pacjentów dorosłych powinien opierać się na wynikach testów indywidualnej oporności wirusa oraz na wcześniejszym przebiegu leczenia pacjenta (patrz punkt 5.1).

#### Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Stosowanie produktu EVOTAZ jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. EVOTAZ należy stosować z ostrożnością u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

##### *Atazanawir*

Atazanawir jest metabolizowany głównie w wątrobie i zaobserwowano zwiększone stężenia leku w osoczu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności atazanawiru u pacjentów z ciężkimi chorobami wątroby. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C, u których stosowane jest skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem działań niepożądanych dotyczących wątroby (patrz punkt 4.8). Jeżeli równocześnie stosowane jest leczenie przeciwwirusowe w wirusowym zapaleniu wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tych produktów leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby lub z czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, częściej występują zaburzenia czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeśli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia.

#### Kobicystat

Nie badano kobicystatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

EVOTAZ nie jest zalecany u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### *Wpływ na szacowany klirens kreatyniny*

Kobicystat zmniejszał szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny. Ten wpływ na stężenie kreatyniny w surowicy, prowadzący do zmniejszenia szacowanego klirensu kreatyniny, należy wziąć pod uwagę, podając produkt EVOTAZ pacjentom, u których szacowany klirens kreatyniny wykorzystuje się w celu nadzoru terapii, w tym dostosowania dawek jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla kobicystatu.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem EVOTAZ u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli jeden lub więcej leków stosowanych jednocześnie wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny (np. emtrycytabina, lamiwudyna, tenofowir dyzoproksyl lub adefowir; patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Atazanawir i kobicystat w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, dlatego jest mało prawdopodobne, by można je było w znacznym stopniu usunąć w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Aktualne dane są niewystarczające, by ocenić, czy jednoczesne podawanie tenofowiru dyzoproksylu i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących nerek w porównaniu ze schematami zawierającymi tenofowiru dyzoproksyl bez kobicystatu.

#### *Wydłużenie odstępu QT*

W badaniach klinicznych z atazanawirem, składnikiem produktu EVOTAZ, zaobserwowano zależne od dawki bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. Należy zachować ostrożność stosując produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp PR. U pacjentów, u których wcześniej występowały zaburzenia przewodnictwa (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub wyższego stopnia, lub złożony blok odnogi pęczka Hisa), EVOTAZ należy stosować z zachowaniem ostrożności i jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.1). Należy zachować szczególną ostrożność, kiedy EVOTAZ jest zalecany w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT i (lub) pacjentom, u których występują czynniki ryzyka (bradykardia, wrodzone wydłużenie odstępu QT, zaburzenia elektrolitowe (patrz punkty 4.8 i 5.3).

#### *Pacjenci z hemofilią*

Opisywano nasilenie krwawień, w tym samoistne krwiaki podskórne i krwawienia dostawowe, u pacjentów z hemofilią typu A i B leczonych inhibitorami proteazy. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie opisanych przypadków leczenie inhibitorami proteazy było kontynuowane lub wznawiane, jeżeli je przerwano. Sugerowano istnienie związku przyczynowego, ale jego mechanizm nie został wyjaśniony. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

#### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

W badaniach klinicznych wykazano, że atazanawir powoduje zaburzenia lipidowe (dyslipidemia) w mniejszym stopniu niż porównywane leki.

#### Hiperbilirubinemia

U pacjentów otrzymujących atazanawir występowało odwracalne zwiększenie stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) związane z hamowaniem transferazy UDP-glukuronozylowej (UGT) (patrz punkt 4.8). Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, które występuje ze zwiększeniem stężenia bilirubiny u pacjentów otrzymujących EVOTAZ, powinno być ocenione pod kątem innej etiologii. Jeżeli żółtaczka lub zażółcenie twardówki oka nie są do zaakceptowania dla pacjentów, to można rozważyć alternatywne dla produktu EVOTAZ schematy leczenia przeciwwirusowego.

Stosowanie indynawiru wiąże się również ze zwiększeniem stężeń bilirubiny pośredniej (niezwiązanej) w wyniku hamowania UGT. Skojarzone stosowanie produktu EVOTAZ i indynawiru nie było badane i jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

#### Kamica żółciowa

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie kamicy żółciowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy pacjenci wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe kamicy żółciowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

#### Przewlekła choroba nerek

U pacjentów zakażonych HIV leczonych atazanawirem z rytonawirem lub bez rytonawiru zgłaszano przewlekłą chorobę nerek w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, u pacjentów zakażonych HIV z początkową prawidłową wartością eGFR, wykazano związek między zwiększoną częstością występowania przewlekłej choroby nerek a łącznym narażeniem na atazanawir i rytonawir zastosowane w schemacie leczenia. Związek ten obserwowano niezależnie od ekspozycji na tenofowiru dyzoproksyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Kamica nerkowa

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie kamicy nerkowej (patrz punkt 4.8). Niektórzy z nich wymagali hospitalizacji w celu dodatkowego postępowania i u niektórych wystąpiły powikłania. Niekiedy kamica nerkowa była związana z ostrą niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek. Jeśli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe kamicy nerkowej, należy rozważyć czasowe przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

#### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są

wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

#### Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

#### Wysypka i zespoły związane

W okresie pierwszych 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia atazanawirem, składnikiem produktu EVOTAZ, mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

U pacjentów otrzymujących atazanawir zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórnych oraz wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować w celu wykrycia reakcji skórnych. W razie wystąpienia ciężkiej wysypki należy przerwać leczenie produktem EVOTAZ lub jakimkolwiek innym produktem leczniczym zawierającym atazanawir.

Najlepsze wyniki leczenia tych reakcji uzyskuje się dzięki wczesnej diagnozie i natychmiastowemu przerwaniu stosowania wszelkich podejrzewanych o ich spowodowanie leków. W razie wystąpienia u pacjenta SJS lub DRESS związanych ze stosowaniem produktu EVOTAZ, nie należy rozpoczynać ponownego leczenia produktem EVOTAZ.

#### Skojarzone stosowanie z przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi

Produkt EVOTAZ jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu zakażenia wirusem HIV-1. Produktu EVOTAZ nie należy stosować w skojarzeniu z produktami zawierającymi takie same substancje czynne, w tym atazanawir, kobicystat, ani też z produktami złożonymi o ustalonych dawkach zawierającymi kobicystat. Produktu EVOTAZ nie należy stosować w skojarzeniu z innym lekiem przeciwretrowirusowym wymagającym wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych (tj. z innym inhibitorem proteazy lub elwitegrawirem), ponieważ nie określono zaleceń dotyczących dawkowania dla takich skojarzeń i ich jednoczesne podawanie może powodować zmniejszenie stężeń atazanawiru i (lub) innych leków przeciwretrowirusowych w osoczu, prowadząc do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności. Nie zaleca się stosowania produktu EVOTAZ równocześnie z innymi inhibitorami proteazy. Ponieważ jednym ze składników produktu EVOTAZ jest atazanawir, nie zaleca się stosowania produktu EVOTAZ z newirapiną lub efawirenzem (patrz punkt 4.5).

Produktu EVOTAZ nie należy stosować w skojarzeniu z rytonawirem lub produktami leczniczymi zawierającymi rytonawir ze względu na podobne działanie farmakologiczne kobicystatu i rytonawiru na CYP3A (patrz punkt 4.5).

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Atazanawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Kobicystat jest silnym inhibitorem CYP3A i jest substratem CYP3A. Skojarzone stosowanie produktu EVOTAZ i produktów leczniczych, które indukują CYP3A4, jest przeciwwskazane lub nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.5), ponieważ, oprócz zmniejszonych stężeń atazanawiru w osoczu na skutek indukowania CYP3A4, zmniejszenie

stężenia kobicystatu w osoczu mogłoby spowodować, że będą one niewystarczające do osiągnięcia odpowiedniego wzmocnienia właściwości farmakologicznych atazanawiru.

Podczas jednoczesnego podawania z kobicystatem obserwuje się zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A (w tym atazanawiru). Zwiększone stężenia równocześnie podawanych produktów leczniczych w osoczu mogą powodować nasilenie lub wydłużenie działania leczniczego lub działania niepożądane. W przypadku produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A takie większe stężenia w osoczu mogą prowadzić do ciężkich, zagrażających życiu lub zakończonych zgonem działań niepożądanych (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Podawanie produktu EVOTAZ jednocześnie z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A, może zmniejszać klirens atazanawiru i kobicystatu, powodując zwiększenie stężeń atazanawiru i kobicystatu w osoczu (patrz punkt 4.5).

W odróżnieniu od rytonawiru, kobicystat nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1. W przypadku zmiany leczenia atazanawirem wzmocnionym rytonawirem na produkt EVOTAZ, należy zachować ostrożność w okresie pierwszych dwóch tygodni leczenia produktem EVOTAZ, zwłaszcza jeśli dawki jakichkolwiek równocześnie podawanych produktów leczniczych były stopniowo zwiększane lub dostosowywane podczas stosowania rytonawiru jako środka wzmacniającego właściwości farmakologiczne (patrz punkt 4.5).

Kobicystat jest słabym inhibitorem CYP2D6 i jest metabolizowany w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Równoczesne podawanie z produktem EVOTAZ może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, które są metabolizowane przez CYP2D6 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Ponieważ atazanawir jest składnikiem produktu EVOTAZ, nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ z atorwastatyną (patrz punkt 4.5).

#### *Inhibitory PDE5 stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji*

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując inhibitory PDE5 (sylденаfil, tadalafil, wardenafil lub awanafil) do leczenia zaburzeń erekcji pacjentom otrzymującym produkt EVOTAZ. Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z tymi produktami leczniczymi może znacząco zwiększać ich stężenia oraz powodować działania niepożądane wynikające ze stosowania inhibitorów 5-fosfodiesterazy, takie jak niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia oraz priapizm (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worykonazolu i produktu EVOTAZ, chyba że ocena korzyści w stosunku do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie produktu EVOTAZ z warfaryną może powodować ciężkie i (lub) zagrażające życiu krwawienie z powodu zwiększenia stężenia warfaryny w osoczu i zaleca się monitorowanie INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego) (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu EVOTAZ z inhibitorami pompy protonowej (PPI) ze względu na zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH w żołądku związanym ze stosowaniem PPI (patrz punkt 4.5).

#### *Wymagania dotyczące antykoncepcji*

Po podaniu drospirenonu i etynyloestradiolu z atazanawirem i kobicystatem stężenia drospirenonu w osoczu zwiększają się. W przypadku równoczesnego podawania drospirenonu i etynyloestradiolu z



atazanawirem i kobicystatem zaleca się monitorowanie kliniczne w związku z możliwością wystąpienia hiperkaliemii.

Brak dostępnych danych, aby określić zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego EVOTAZ z innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych (niehormonalnych) metod antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań interakcji produktu EVOTAZ. Ponieważ produkt EVOTAZ zawiera atazanawir i kobicystat, wszystkie interakcje zidentyfikowane dla tych substancji czynnych stosowanych osobno mogą wystąpić po zastosowaniu produktu EVOTAZ.

Złożone lub nieznanne mechanizmy interakcji leków uniemożliwiają ekstrapolację interakcji lekowych rytonawiru na niektóre interakcje lekowe kobicystatu. Dlatego też przedstawione zalecenia dotyczące równoczesnego stosowania atazanawiru i innych produktów leczniczych mogą być różne w zależności od tego, czy atazanawir wzmocniony jest rytonawirem, czy kobicystatem. W szczególności atazanawir wzmocniony kobicystatem jest bardziej wrażliwy na indukowanie CYP3A (patrz punkt 4.3 oraz tabela interakcji). Należy zachować ostrożność, gdy po raz pierwszy podczas leczenia środek wzmacniający właściwości farmakologiczne jest zmieniany z rytonawiru na kobicystat (patrz punkt 4.4).

##### Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na atazanawir i kobicystat

Atazanawir jest metabolizowany w wątrobie przez CYP3A4.

Kobicystat jest substratem CYP3A i jest metabolizowany w mniejszym stopniu przez CYP2D6.

##### *Leki, których jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane*

Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i produktów leczniczych, które są silnymi induktorami CYP3A (takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna i dziurawiec zwyczajny [*Hypericum perforatum*]) może spowodować zmniejszenie stężeń atazanawiru i (lub) kobicystatu w osoczu, prowadząc do utraty działania terapeutycznego oraz potencjalnie do rozwoju oporności na atazanawir (patrz punkt 4.3 i Tabela 1).

##### *Leki, których jednoczesne stosowanie nie jest zalecane*

Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i produktów leczniczych zawierających rytonawir lub kobicystat, które są silnymi inhibitorami CYP3A, może powodować dodatkowe wzmocnienie ich właściwości oraz zwiększać stężenie atazanawiru w osoczu.

Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i produktów leczniczych, które hamują CYP3A, może powodować zwiększenie stężenia atazanawiru i (lub) kobicystatu w osoczu. Do takich leków należą między innymi: itrakonazol, ketokonazol i worykonazol (patrz Tabela 1).

Równoczesne podawanie produktu EVOTAZ i produktów leczniczych, które są umiarkowanymi lub słabymi induktorami CYP3A, może powodować zmniejszenie stężenia atazanawiru i (lub) kobicystatu w osoczu, prowadząc do utraty działania terapeutycznego oraz potencjalnie do rozwoju oporności na atazanawir. Do takich leków należą między innymi: etawiryna, newirapina, efawirenz, boceprewir, flutykazon i bozentan (patrz Tabela 1).

##### Produkty lecznicze, na które może mieć wpływ atazanawir i kobicystat

Atazanawir jest inhibitorem CYP3A4 i UGT1A1. Atazanawir jest słabym do umiarkowanego inhibitorem CYP2C8. W badaniach *in vivo* wykazano, że atazanawir nie indukuje swojego własnego metabolizmu ani nie nasila biotransformacji niektórych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4.

Kobicystat jest silnym opartym na mechanizmie inhibitorem CYP3A i jest słabym inhibitorem CYP2D6. Kobicystat hamuje nośniki: glikoproteinę P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3.

Nie przewiduje się, aby kobicystat hamował CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 lub CYP2C19. Nie przewiduje się, aby kobicystat indukował CYP3A4 lub P-gp. W odróżnieniu od rytonawiru, kobicystat nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani UGT1A1.

#### *Leki, których jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane*

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i produktów leczniczych, które są substratami CYP3A i charakteryzują się wąskim indeksem terapeutycznym oraz których zwiększone stężenia w osoczu może być związane z ciężkimi i (lub) zagrażającymi życiu zdarzeniami. Do takich produktów leczniczych należą: alfuzosyna, amiodaron, astemizol, beprydyl, cyzapryd, kolchicina, dronedaron, pochodne sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metyloergonowina), lowastatyna, midazolam przyjmowany doustnie, pimozyd, kwetiapina, chinidyna, lurazydon, symwastatyna, syldenafil (stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego), awanafil, lidokaina stosowana ogólnoustrojowo, tikagrelor, terfenadyna i triazolam.

Skojarzone stosowanie produktu EVOTAZ z produktami zawierającymi grazoprewir, w tym z produktami złożonymi zawierającymi elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce (stosowanymi w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C) jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone stężenia grazoprewiru i elbaswiru w osoczu oraz możliwość podwyższonego ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności AlAT związanych ze zwiększonym stężeniem grazoprewiru (patrz punkt 4.3 i Tabela 1). Skojarzone stosowanie produktu EVOTAZ z produktami złożonymi zawierającymi glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wzrostu ryzyka zwiększenia aktywności AlAT wynikającego ze znacznie zwiększonych stężeń glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu (patrz punkt 4.3).

Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ przewiduje się zwiększenie stężeń produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 i (lub) UGT1A1 w osoczu. Stosowanie produktu EVOTAZ u pacjentów otrzymujących produkty lecznicze, które są substratami nośników, takich jak P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3, może powodować zwiększenie stężeń w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4). Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji pomiędzy produktem EVOTAZ i substratami CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 lub CYP2C19.

#### Tabela interakcji

W Tabeli 1 poniżej wymieniono interakcje pomiędzy produktem EVOTAZ a innymi produktami leczniczymi (zwiększenie zaznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmian jako „↔”). Zalecenia przedstawione w Tabeli 1 oparte są na badaniach interakcji atazanawiru stosowanego bez środka wzmacniającego właściwości farmakologiczne, atazanawiru wzmocnionego rytonawirem lub kobicystatem, bądź stanowią przewidywane interakcje ze względu na spodziewaną skalę takich interakcji oraz możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub utraty działania terapeutycznego produktu EVOTAZ. W nawiasach podano dostępne wartości 90% przedziałów ufności. Badania, których wyniki przedstawiono w Tabeli 1, prowadzono z udziałem zdrowych ochotników, chyba że zaznaczono inaczej.

**Tabela 1: Interakcje między produktem EVOTAZ i innymi produktami leczniczymi**

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>LEKI PRZECIWIW HCV</b>		
<b>Grazoprewir 200 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprewir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprewir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprewir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Stężenia grazoprewiru były znacznie zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	Skojarzone stosowanie produktu EVOTAZ z elbaswirem i grazoprewirem jest przeciwwskazane ze względu na spodziewane zwiększenie stężeń grazoprewiru w osoczu oraz związaną z tym możliwość podwyższonego ryzyka wystąpienia zwiększonych aktywności AlAT (patrz punkt 4.3).
<b>Elbaswir 50 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Atazanawir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbaswir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbaswir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbaswir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Stężenia elbaswiru były zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem i rytonawirem.	
<b>Sofosbuwir 400 mg/welpataswir 100 mg/woksylaprewir 100 mg w dawce jednorazowej*</b> (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Sofosbuwir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuwir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑9% ↑52%)  Welpataswir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Welpataswir C <sub>max</sub> : ↑29% (↑7% ↑56%)  Woksylaprewir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Woksylaprewir C <sub>max</sub> : ↑342% (↑265% ↑435%)  *Brak interakcji farmakokinetycznych w zakresie 70-143%  Nie badano wpływu na ekspozycję na atazanawir i rytonawir. Oczekiwana: ↔ Atazanawir ↔ Rytonawir  Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem/rytonawirem a sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem polega na hamowaniu OATP1B, Pgp i CYP3A.	Podczas skojarzonego stosowania produktu EVOTAZ z produktami zawierającymi woksylaprewir przewiduje się zwiększenie stężenia woksylaprewiru. Nie zaleca się stosowania produktu EVOTAZ równocześnie ze schematami leczenia zawierającymi woksylaprewir.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<p><b>Glekaprewir 300 mg/pibrentaswir 120 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę*)</p>	<p>Glekaprewir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)            Glekaprewir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%)            Glekaprewir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentaswir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)            Pibrentaswir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%)            Pibrentaswir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>Atazanawir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%)            Atazanawir C<sub>max</sub>: ↔ 0% (↓ 10% ↑10%)            Atazanawir C<sub>min</sub>: ↑16% (↑7% ↑25%)</p> <p>* Odnotowano wpływ atazanawiru i rytonawiru na pierwszą dawkę glekaprewiru i pibrentaswiru.</p>	<p>Przeciwwskazane ze względu na możliwość wzrostu ryzyka zwiększenia aktywności ALAT wynikającego ze znacznie zwiększonych stężeń glekaprewiru i pibrentaswiru w osoczu (patrz punkt 4.3).</p>
<b>LEKI PRZECIWRĘTROWIRUSOWE</b>		
<i>Inhibitory proteazy:</i> Nie zaleca się stosowania produktu EVOTAZ w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy, ponieważ jednoczesne podawanie może nie zapewnić odpowiedniej ekspozycji na inhibitor proteazy.		
<b>Indynawir</b>	<p>Podawanie indynawiru wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny pośredniej niezwiązanej z powodu hamowania aktywności UGT.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ z indynawirem (patrz punkt 4.4).</p>
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
<p><b>Lamiwudyna 150 mg dwa razy na dobę + zydowudyna 300 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p>	<p>Nie obserwowano istotnego wpływu na stężenia lamiwudyny i zydowudyny podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem.</p>	<p>Na podstawie uzyskanych danych i przy założeniu, że kobicystat nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę leków z grupy NRTI, nie oczekuje się istotnych zmian w ekspozycji na te produkty lecznicze podczas ich jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<p><b>Dydanozyna (tabletki buforowane) 200 mg, stawudyna 40 mg, obie w dawce jednorazowej</b> (atazanawir 400 mg w dawce jednorazowej)</p>	<p>Atazanawir, równocześnie podawany z ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanawir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanawir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanawir, podawany 1 godzinę po ddI+d4T (na czczo) Atazanawir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanawir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanawir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Stężenia atazanawiru były bardzo zmniejszone, kiedy podawano go jednocześnie z dydanozyną (tabletki buforowane) i stawudyną.</p> <p>Mechanizmem interakcji jest zmniejszenie rozpuszczalności atazanawiru ze wzrostem pH związanym z obecnością środka zmniejszającego kwasowość w buforowanych tabletkach dydanozyny.</p> <p>Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia dydanozyny i stawudyny.</p>	<p>Dydanozynę należy przyjmować na czczo 2 godziny po produkcji EVOTAZ przyjętym z posiłkiem. Nie przewiduje się, aby jednoczesne podawanie produktu EVOTAZ ze stawudyną powodowało znaczące zmiany ekspozycji na stawudynę.</p>
<p><b>Dydanozyna (kapsułki powlekane dojelitowe) 400 mg w dawce jednorazowej</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p>	<p>Dydanozyna (z pokarmem) Dydanozyna AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Dydanozyna C<sub>max</sub> ↓36% (↓45% ↓26%) Dydanozyna C<sub>min</sub> ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru, kiedy podawano go z dydanozyną w postaci kapsułek powlekanych dojelitowych. Jednak podawanie z pokarmem zmniejszało stężenia dydanozyny.</p>	

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<p><b>Fumaran tenofowiru dyzoproksylu (tenofowir DF) 300 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p> <p>300 mg fumaranu tenofowiru dyzoproksylu, co odpowiada 245 mg tenofowiru dyzoproksylu.</p>	<p>Atazanawir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atazanawir C<sub>max</sub> ↓21% (↓27% ↓14%) Atazanawir C<sub>min</sub> ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C<sub>max</sub>: ↑14% (↑8% ↑20%) C<sub>min</sub>: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie tenofowiru DF i kobicystatu spowoduje zwiększenie stężenia tenofowiru w osoczu.</p> <p>Tenofowir: AUC: ↑23% C<sub>min</sub>: ↑55%</p> <p>Mechanizm interakcji pomiędzy atazanawirem i tenofowirem DF jest nieznan.</p>	<p>Tenofowir DF może zmniejszać AUC i C<sub>min</sub> atazanawiru. W przypadku jednoczesnego stosowania z tenofowirem DF zaleca się, aby produkt EVOTAZ i tenofowir DF w dawce 300 mg przyjmować razem z posiłkiem. Atazanawir zwiększa stężenia tenofowiru. Zwiększone stężenia mogą nasilać związane z tenofowirem działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek. Pacjentów otrzymujących tenofowiru dyzoproksyl należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z tenofowirem.</p>
<p><b>Tenofowiru alafenamid 10 mg raz na dobę i emtrycytabina 200 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę)</p>	<p>Tenofowiru alafenamid AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C<sub>max</sub> ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Tenofowir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C<sub>max</sub> ↑216% (↑200% ↑233%) C<sub>min</sub> ↑273% (↑254% ↑293%)</p> <p>Kobicystat: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C<sub>max</sub> ↓4% (↓8% ↔0%) C<sub>min</sub> ↑35% (↑21% ↑51%)</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania tenofowiru alafenamidu i emtrycytabiny z produktem EVOTAZ, zalecana dawka tenofowiru alafenamidu wynosi 10 mg, a emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.</p>
<p><b>Tenofowiru alafenamid 10 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę)</p>	<p>Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie tenofowiru alafenamidu i kobicystatu spowoduje zwiększenie stężenia tenofowiru alafenamidu i tenofowiru w osoczu.</p> <p>Atazanawir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C<sub>max</sub> ↓2% (↓4% ↑2%) C<sub>min</sub> ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i tenofowiru alafenamidu w dawce 25 mg w leczeniu zakażenia HBV.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
<b>Efawirenz 600 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Atazanawir Atazanawir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓59% (↓77% ↓49%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓93% (↓95% ↓90%)	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ z efawirenzem. Efawirenz zmniejsza stężenia atazanawiru i przewiduje się zmniejszenie stężeń kobicystatu w osoczu.
<b>Efawirenz 600 mg w dawce jednorazowej</b> (kobicystat 150 mg raz na dobę)	Efawirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C <sub>max</sub> : ↓13% (↓20% ↓6%) C <sub>min</sub> : Nie określone  Mechanizm interakcji pomiędzy efawirenzem a atazanawirem lub efawirenzem a kobicystatem polega na indukcji CYP3A4 przez efawirenz.	Może to powodować utratę działania terapeutycznego produktu EVOTAZ i rozwój oporności na atazanawir (patrz punkt 4.4).
<b>Etrawiryna</b>	Podczas skojarzonego stosowania etrawiryny i produktu EVOTAZ przewiduje się zmniejszenie stężeń atazanawiru i kobicystatu w osoczu.  Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez etrawirynę.	Stosowanie produktu EVOTAZ jednocześnie z etrawiryną nie jest zalecane, ponieważ może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na atazanawir.
<b>Newirapina 200 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)  Badanie przeprowadzone u pacjentów zakażonych HIV.	Newirapina AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Newirapina C <sub>max</sub> ↑17% (↑9% ↑25%) Newirapina C <sub>min</sub> ↑32% (↑22% ↑43%)  Atazanawir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓28% (↓40% ↓14%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓72% (↓80% ↓60%)  Podczas skojarzonego stosowania newirapiny i kobicystatu przewiduje się zmniejszenie stężeń kobicystatu w osoczu, podczas gdy stężenia newirapiny w osoczu mogą być zwiększone.  Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez newirapinę i hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i newirapiny, może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu EVOTAZ oraz do rozwoju oporności na atazanawir. Przewiduje się, że jednoczesne stosowanie newirapiny i produktu EVOTAZ może zwiększać stężenia newirapiny w osoczu, co może zwiększać ryzyko działań toksycznych związanych z newirapiną (patrz punkt 4.4).
<b>Rylpiwiryna</b>	Przewiduje się, że produkt EVOTAZ będzie zwiększał stężenia rylpiwiryny w osoczu.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A.	Produkt EVOTAZ można podawać jednocześnie z rylpiwiryną bez modyfikowania dawek, ponieważ przewidywane zwiększenie stężenia rylpiwiryny nie jest uznawane za istotne klinicznie.

<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<i>Inhibitory integrazy</i>		
<b>Dolutegrawir</b>	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ przewiduje się zwiększenie stężeń dolutegrawiru w osoczu. Nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktu EVOTAZ.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu UGT1A1 przez atazanawir.	EVOTAZ i dolutegrawir mogą być stosowane bez dostosowania dawki.
<b>Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 400 mg)	Raltegrawir AUC ↑72% Raltegrawir C <sub>max</sub> ↑53% Raltegrawir C <sub>12hr</sub> ↑95%  Mechanizm polega na hamowaniu UGT1A1 przez atazanawir.	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ nie jest konieczne dostosowanie dawki raltegrawiru.
<i>Antagoniści CCR5</i>		
<b>Marawirok</b>	Marawirok jest substratem CYP3A i jego stężenie w osoczu zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A.  Nie przewiduje się, aby marawirok miał wpływ na stężenia atazanawiru i kobicystatu.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.	Podczas jednoczesnego stosowania marawiroku i produktu EVOTAZ pacjenci powinni otrzymywać marawirok w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Dalsze informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla marawiroku.
<i>Inhibitory proteazy HCV</i>		
<b>Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę</b> (atazanawir 300 mg i rytonawir 100 mg raz na dobę)	boceprewir AUC ↔5% boceprewir C <sub>max</sub> ↔7% boceprewir C <sub>min</sub> ↔18%  atazanawir AUC ↓35% atazanawir C <sub>max</sub> ↓25% atazanawir C <sub>min</sub> ↓49%  Jednoczesne stosowanie boceprewiru z atazanawirem i rytonawirem powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir i rytonawir.  Mechanizm interakcji jest nieznan.	Skojarzone stosowanie boceprewiru i produktu EVOTAZ nie jest zalecane.
<b>Symeprewir</b>	Przewiduje się, że EVOTAZ zwiększa stężenia symeprewiru w osoczu. Symeprewir może zwiększać stężenia atazanawiru i (lub) kobicystatu w osoczu.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A.	Nie zaleca stosowania produktu EVOTAZ jednocześnie z symeprewirem.



<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Telaprewir 750 mg trzy razy na dobę (atazanawir/rytonawir 300/100 mg raz na dobę)</b>	<p>Telaprewir AUC ↓20% (↓24% ↓15%)  Telaprewir C<sub>max</sub> ↓21% (↓26% ↓16%)  Telaprewir C<sub>min</sub> ↓15% (↓25% ↓2%)</p> <p>Atazanawir AUC ↑17% (↓3% ↑43%)  Atazanawir C<sub>max</sub> ↓15% (↓27% ↓2%)  Atazanawir C<sub>min</sub> ↑85% (↑40% ↑144%)</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ nie jest konieczne dostosowanie dawki telaprewiru.</p> <p>Zaleca się monitorowanie kliniczne i laboratoryjne hiperbilirubinemii.</p>
<b>Telaprewir 750 mg trzy razy na dobę (kobicystat 150 mg raz na dobę w skojarzeniu z elwitegrawirem)</b>	<p>Telaprewir AUC ↔  Telaprewir C<sub>max</sub> ↔  Telaprewir C<sub>min</sub> ↔</p> <p>Kobicystat AUC ↔  Kobicystat C<sub>max</sub> ↔  Kobicystat C<sub>min</sub> ↑232%</p>	
<b>ANTYBIOTYKI</b>		
<b>Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę (atazanawir 400 mg raz na dobę)</b>	<p>Klarytromycyna AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  Klarytromycyna C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)  Klarytromycyna C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klarytromycyna  14-OH klarytromycyna AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH klarytromycyna C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH klarytromycyna C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanawir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Atazanawir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)  Atazanawir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klarytromycyna może zwiększać stężenia atazanawiru i kobicystatu. Przewiduje się zwiększenie ekspozycji na klarytromycynę podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i (lub) kobicystat oraz klarytromycynę.</p>	Należy rozważyć alternatywne antybiotyki.
<b>LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE</b>		
<b>Metformina</b>	Kobicystat odwracalnie hamuje MATE1, dlatego stężenia metforminy mogą być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ.	U pacjentów przyjmujących produkt EVOTAZ zaleca się ich dokładne monitorowanie i dostosowanie dawki metforminy.

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>LEKI PRZECIWGGRZYBICZE</b>		
<b>Ketokonazol 200 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)	Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru.	Należy zachować ostrożność. Nie są dostępne szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania
<b>Itrakonazol</b>	Itrakonazol, tak jak ketokonazol, jest zarówno silnym inhibitorem, jak i substratem CYP3A4.  Stężenia ketokonazolu, itrakonazolu i (lub) kobicystatu mogą być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ketokonazolu lub itrakonazolu z produktem EVOTAZ.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir, kobicystat i ketokonazol lub itrakonazol.	ketokonazolu lub itrakonazolu w przypadku podawania tych leków jednocześnie z produktem EVOTAZ. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, dawka dobową ketokonazolu lub itrakonazolu nie powinna być większa niż 200 mg.
<b>Worykonazol</b>	Działania nie są znane.	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem EVOTAZ, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia zastosowanie worykonazolu (patrz punkt 4.4). Monitorowanie kliniczne może być konieczne w razie jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ.
<b>Flukonazol 200 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	Stężenia atazanawiru i flukonazolu nie były istotnie zmienione w czasie stosowania atazanawiru z rytonawirem jednocześnie z flukonazolem.  Stężenie flukonazolu może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z kobicystatem.	Zaleca się monitorowanie kliniczne podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ.
<b>LEKI PRZECIWNIE MOCZANOWE</b>		

<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Kolchicyna</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ, stężenia kolchicyny w osoczu mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie należy stosować produktu EVOTAZ w skojarzeniu z kolchicyną.</p> <p><b>Zalecana dawka kolchicyny w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek lub wątroby:</b>  zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu EVOTAZ.</p>
<b>LEKI PRZECIWGRUŹLICZE</b>		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<p><b>Ryfabutyna 150 mg dwa razy na tydzień</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Ryfabutyna AUC ↑48% (↑19% ↑84%)*  Ryfabutyna C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%)*  Ryfabutyna C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)*  25-O-deacetylo-ryfabutyna C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%)*  25-O-deacetylo-ryfabutyna C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%)*</p> <p>* Gdy porównywano z samą ryfabutyną w dawce 150 mg raz na dobę. Całkowite AUC dla ryfabutyny i 25-O-deacetylo-ryfabutyny wynosiło ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i ryfabutyny. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwane zwiększenie ekspozycji na ryfabutynę zaleca się zwiększyć kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.</p>
<p><b>Ryfabutyna 150 mg co drugi dzień, elwitegrawir 150 mg raz na dobę i kobicystat 150 mg raz na dobę</b></p>	<p>Kobicystat:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓66%</p> <p>Ryfabutyna:  AUC: ↔8%  C<sub>max</sub>: ↔9%  C<sub>min</sub>: ↔%</p> <p>25-O-deacetylo-ryfabutyna:  AUC: ↑525%  C<sub>max</sub>: ↑384%  C<sub>min</sub>: ↑394%</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i ryfabutyny. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, zalecana dawka ryfabutyny to 150 mg 3 razy w tygodniu w określone dni (np. w poniedziałek, środę i piątek). Ze względu na oczekiwane zwiększenie ekspozycji na ryfabutynę zaleca się zwiększyć kontrolę występowania działań niepożądanych związanych z podawaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. Dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu w określone dni zaleca się u pacjentów, u których dawka 150 mg 3 razy w tygodniu nie jest tolerowana. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może nie zapewnić optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, prowadząc do ryzyka wystąpienia oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>Ryfampicyna 600 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)	<p>Stwierdzono, że ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4 i powoduje zmniejszenie o 72% AUC atazanawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i rozwoju oporności.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez ryfampicynę.</p>	<p>Ryfampicyna istotnie zmniejsza stężenie atazanawiru w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu EVOTAZ oraz do rozwoju oporności na atazanawir. Skojarzenie ryfampicyny i produktu EVOTAZ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE KWASOWOŚĆ</b>		
<i>Antagoniści receptora H<sub>2</sub></i>		
<b>Bez tenofowiru</b>		
<b>Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę) u pacjentów zakażonych HIV	<p>Atazanawir AUC ↓18% (↓25% ↑1%)            Atazanawir C<sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%)            Atazanawir C<sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)</p>	<p><b>U pacjentów, którzy nie przyjmują tenofowiru,</b> produkt EVOTAZ przyjmowany raz na dobę, podczas posiłków, należy przyjmować równocześnie z dawką antagonisty receptora H<sub>2</sub> i (lub) co najmniej 10 godzin później. Dawka antagonisty receptora H<sub>2</sub> nie powinna być większa od dawki porównywalnej z 20 mg famotydyny dwa razy na dobę.</p>
<b>Z tenofowirem DF 300 mg raz na dobę</b>		
<b>Famotydyna 20 mg dwa razy na dobę</b> (atazanawir 300 mg, rytonawir 100 mg, tenofowir DF 300 mg raz na dobę, jednoczesne podanie)	<p>Atazanawir AUC ↓10% (↓18% ↓2%)            Atazanawir C<sub>max</sub> ↓9% (↓16% ↓1%)            Atazanawir C<sub>min</sub> ↓19% (↓31% ↓6%)</p> <p>Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego po podaniu antagonistów receptora H<sub>2</sub>.</p>	<p><b>U pacjentów, który przyjmują tenofowir DF,</b> nie zaleca się stosowania produktu EVOTAZ jednocześnie z antagonistami receptora H<sub>2</sub>.</p>
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		

<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Omeprazol 40 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę, 2 godziny po omeprazolu)	Atazanawir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓96% (↓96% ↓95%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓95% (↓97% ↓93%)	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ z inhibitorami pompy protonowej.
<b>Omeprazol 40 mg raz na dobę</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę, 2 godziny po omeprazolu)	Atazanawir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓68%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓78% (↓81% ↓74%)	
<b>Omeprazol 20 mg raz na dobę rano</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę po południu, 12 godzin po omeprazolu)	Atazanawir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atazanawir C <sub>max</sub> ↓39% (↓64% ↓19%) Atazanawir C <sub>min</sub> ↓46% (↓59% ↓29%)  Mechanizm interakcji polega na zmniejszeniu rozpuszczalności atazanawiru wraz ze wzrostem pH soku żołądkowego po podaniu inhibitorów pompy protonowej.	
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy</i>		
<b>Leki zobojętniające sok żołądkowy i produkty lecznicze zawierające substancje buforujące</b>	Stosowanie produktu EVOTAZ z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, w tym z produktami leczniczymi zawierającymi substancje buforujące, prowadzi do zmniejszenia stężenia atazanawiru w osoczu w wyniku zwiększenia pH soku żołądkowego.	EVOTAZ należy podawać 2 godziny przed podaniem lub 1 godzinę po podaniu leków zobojętniających sok żołądkowy lub produktów leczniczych zawierających substancje buforujące.
<b>ANTAGONISTA RECEPTORA ALFA-1-ADRENERGICZNEGO</b>		
<b>Alfuzosyna</b>	Możliwe zwiększenie stężenia alfuzosyny, co może powodować niedociśnienie.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWXAKRZEPOWE</b>		

<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Warfaryna</b>	Jednoczesne stosowanie z produktem EVOTAZ może zwiększać stężenia warfaryny w osoczu.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.	Stosowanie jednocześnie z produktem EVOTAZ może prowadzić do ciężkiego i (lub) zagrażającego życiu krwawienia z powodu zwiększonej ekspozycji na warfarynę. Nie badano takiego skojarzenia leków. Zaleca się monitorowanie INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego).
<b>Rywaroksaban</b>	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i rywaroksabanu może powodować zwiększenie ekspozycji na rywaroksaban i może prowadzić do zwiększenia krwawienia.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i P-gp przez kobicystat.	Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i rywaroksabanu.
<b>Dabigatran</b>	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ może wpływać na stężenia dabigatranu.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp przez atazanawir i kobicystat.	Podczas jednoczesnego stosowania dabigatranu z inhibitorami P-gp zaleca się monitorowanie kliniczne.  Badanie krzepliwości pomaga zidentyfikować pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z powodu zwiększonej ekspozycji na dabigatran.
<b>Tikagrelor</b>	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i tikagreloru może zwiększać stężenia tego leku przeciwzakrzepowego.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A i (lub) glikoproteiny P przez atazanawir i kobicystat.	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z tikagrelorem jest przeciwwskazane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatek, na które nie wpływa hamowanie CYP ani indukcja (np. prasugrel) (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWPADACZKOWE</b>		
<b>Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina</b>	Przewiduje się, że te leki przeciwpadaczkowe będą zmniejszać stężenia atazanawiru i (lub) kobicystatu w osoczu.  Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez lek przeciwpadaczkowy.	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z tymi lekami przeciwpadaczkowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>LEKI PRZECIWHISTAMINOWE</b>		
<b>Astemizol</b> <b>Terfenadyna</b>	Nie stosować produktu EVOTAZ w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z astemizolem i terfenadyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE I IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
<b>Irynotekan</b>	Atazanawir hamuje aktywność UGT i może wpływać na metabolizm irynotekanu, zwiększając jego toksyczność.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ z irynotekaniem należy ściśle monitorować pacjentów w związku z działaniami niepożądanymi związanymi z irynotekaniem.
<b>Dazatynib</b> <b>Nilotynib</b> <b>Winblastyna</b> <b>Winkrystyna</b>	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych produktów leczniczych mogą być zwiększone.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez kobicystat.	Stężenia tych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem EVOTAZ mogą być zwiększone, co może powodować nasilenie działań niepożądanych zwykle związanych z tymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
<b>Cyklosporyna</b> <b>Takrolimus</b> <b>Syrolimus</b>	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych leków immunosupresyjnych mogą być zwiększone.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ zaleca się częstsze monitorowanie stężenia terapeutycznego leków immunosupresyjnych.



Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE</b>		
<b>Pimozyd</b> <b>Kwetiapina</b> <b>Lurazydon</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych produktów leczniczych mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie pimozydu, kwetiapiny lub lurazydonu z produktem EVOTAZ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<b>LEKI WPŁYWAJĄCE NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY</b>		
<i>Leki przeciwwarytmiczne</i>		
<b>Dyzopiramid</b> <b>Flekainid</b> <b>Meksyletyna</b> <b>Propafenon</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych leków przeciwwarytmicznych mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie z produktem EVOTAZ może prowadzić do ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność i zaleca się monitorowanie stężenia terapeutycznego tych produktów leczniczych, jeśli stosowane są jednocześnie z produktem EVOTAZ.</p>
<b>Amiodaron</b> <b>Dronedaron</b> <b>Chinidyna</b> <b>Lidokaina stosowana ogólnoustrojowo</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych leków przeciwwarytmicznych mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Amiodaron, dronedaron, chinidyna i lidokaina stosowana ogólnoustrojowo mają wąski indeks terapeutyczny i są przeciwwskazane ze względu na możliwe hamowanie CYP3A przez EVOTAZ (patrz punkt 4.3).</p>
<b>Digoksyna (0,5 mg dawka pojedyncza) i kobicystat (150 mg dawki wielokrotne)</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia digoksyny w osoczu mogą być zwiększone.</p> <p>Digoksyna:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑41%  C<sub>min</sub>: nie określone</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu P-gp przez kobicystat.</p>	<p>Maksymalne stężenie digoksyny zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania z kobicystatem. Podczas podawania jednocześnie z produktem EVOTAZ należy stopniowo dostosować dawkę digoksyny i monitorować jej stężenia. Należy rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki digoksyny.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<i>Leki przeciwnadciśnieniowe</i>		
<b>Metoprolol</b> <b>Tymolol</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia beta-adrenolityków mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP2D6 przez kobicystat.</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ zaleca się monitorowanie kliniczne i może być konieczne zmniejszenie dawki beta-adrenolityków.</p>
<i>Antagoniści kanałów wapniowych</i>		
<b>Beprydyl</b>	<p>Nie należy stosować produktu EVOTAZ w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie z beprydylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<b>Diltiazem 180 mg raz na dobę</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)            Diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)            Diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Deacetylo-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)            Deacetylo-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)            Deacetylo-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia atazanawiru. Obserwowano wydłużenie maksymalnego odstępu PR w porównaniu do samego atazanawiru.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Ekspozycja na diltiazem oraz jego metabolit, deacetylodiltiazem jest zwiększona w przypadku podawania tego leku jednocześnie z atazanawirem, który jest składnikiem produktu EVOTAZ. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej diltiazemu o 50% i zaleca się monitorowanie EKG.</p>
<b>Amlodypina</b> <b>Felodypina</b> <b>Nikardypina</b> <b>Nifedypina</b> <b>Werapamil</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych antagonistów kanałów wapniowych mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Należy zachować ostrożność. Należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawki antagonistów kanałów wapniowych. Zaleca się monitorowanie EKG.</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem EVOTAZ zaleca się monitorowanie kliniczne działania terapeutycznego i działań niepożądanych.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<i>Antagoniści receptorów endotelinowych</i>		
<b>Bozentan</b>	<p>Jednoczesne stosowanie bozentanu z kobicystatem może prowadzić do zmniejszenia stężeń kobicystatu w osoczu.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na indukcji CYP3A4 przez bozentan.</p>	<p>Stężenia atazanawiru w osoczu mogą zmniejszać się wskutek zmniejszenia stężeń kobicystatu w osoczu, co może prowadzić do utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności.</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).</p>
<b>KORTYKOSTEROIDY</b>		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<p>Glikokortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budesonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon).</p>	<p>Nie zbadano interakcji z żadnym składnikiem produktu EVOTAZ.</p> <p>Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą zwiększyć się, jeżeli są one podawane jednocześnie z produktem EVOTAZ, w wyniku czego zmniejszy się stężenie kortyzolu w surowicy.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ i glikokortykosteroidów metabolizowanych przez CYP3A (na przykład propionianu flutykazonu lub innych kortykosteroidów podawanych wziewnie lub donosowo) może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów, w tym wystąpienia zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy.</p> <p>Jednoczesne stosowanie produktu z glikokortykosteroidami metabolizowanymi przez CYP3A nie jest zalecane, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych glikokortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu do podawania donosowego lub wziewnego, szczególnie przypadku jeśli stosuje się długotrwale.</p>
<p><b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b></p>		
<p><i>Inne leki przeciwdepresyjne:</i></p>		

<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Trazodon</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia trazodonu w osoczu mogą być zwiększone.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Jeśli trazodon stosowany jest jednocześnie z produktem EVOTAZ, skojarzenie takie należy stosować z ostrożnością i rozważyć zastosowanie mniejszej dawki trazodonu.</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>ZABURZENIA EREKCJI</b>		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Tadalafil</b> <b>Wardenafil</b> <b>Awanafil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil i wardenafil są metabolizowane przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie z produktem EVOTAZ może prowadzić do zwiększenia stężeń inhibitora PDE5 oraz nasilenia działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5, takich jak: niedociśnienie tętnicze, zaburzenia widzenia i priapizm.</p> <p>Mechanizm tej interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych podczas stosowania inhibitorów PDE5 w zaburzeniach erekcji jednocześnie z produktem EVOTAZ (patrz punkt 4.4).</p> <p>W leczeniu zaburzeń erekcji zaleca się, aby w przypadku skojarzonego podawania z produktem EVOTAZ sildenafil stosować ostrożnie w zmniejszonej dawce 25 mg co 48 godzin; tadalafil należy stosować ostrożnie w zmniejszonej dawce 10 mg co 72 godziny; wardenafil należy stosować ostrożnie w zmniejszonej dawce nie większej niż 2,5 mg co 72 godziny.</p> <p>Należy zwiększyć częstość monitorowania działań niepożądanych.</p> <p>Jednoczesne stosowanie awanafilu i produktu EVOTAZ jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> <p>Patrz także PŁUCNE NADCISNIENIE TĘTNICZE w tej tabeli w celu uzyskania dalszych informacji dotyczących skojarzonego stosowania produktu EVOTAZ z sildenafiliem.</p>
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>		

<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Ziele dziurawca zwyczajnego</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z ziołem dziurawca zwyczajnego może prowadzić do znaczącego zmniejszenia stężenia kobicystatu i atazanawiru w osoczu. Działanie to może być wynikiem indukcji CYP3A4. Wiąże się to z ryzykiem utraty działania terapeutycznego i rozwoju oporności na atazanawir (patrz punkt 4.3).	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z produktami zawierającymi ziele dziurawca jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE</b>		
<b>Progestyn/estrogen</b>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających te leki z atazanawirem, stężenia etynyloestradiolu i noretyndronu są zwiększone. Mechanizm interakcji polega na hamowaniu metabolizmu przez atazanawir.</p> <p>Wpływ jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ na progestyn i estrogen jest nieznan.</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu EVOTAZ i hormonalnych leków antykoncepcyjnych. Zaleca się alternatywną (niehormonalną), skuteczną metodę antykoncepcji.</p>
<p><b>Drospirenon/etynyloestradiał 3 mg/0,02 mg w dawce jednorazowej</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z kobicytatem 150 mg raz na dobę)</p>	<p>Drospirenon AUC: ↑ 130%  Drospirenon C<sub>max</sub>: ↔  Drospirenon C<sub>min</sub>: Nie obliczono</p> <p>Etynyloestradiał AUC: ↔  Etynyloestradiał C<sub>max</sub>: ↔  Etynyloestradiał C<sub>min</sub>: Nie obliczono</p>	<p>Po równoczesnym podaniu drospirenonu i etynyloestradiolu z atazanawirem i kobicytatem stężenia drospirenonu w osoczu zwiększają się. W przypadku równoczesnego podawania drospirenonu i etynyloestradiolu z atazanawirem i kobicytatem zaleca się monitorowanie kliniczne w związku z możliwością wystąpienia hiperkaliemii.</p>
<b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b>		
<i>Inhibitory reduktazy HMG-CoA</i>		
<p><b>Symwastatyna</b> <b>Lowastatyna</b></p>	<p>Metabolizm symwastatyny i lowastatyny ściśle zależy od CYP3A4 i jednoczesne podawanie z produktem EVOTAZ może powodować zwiększenie ich stężenia.</p>	<p>Skojarzone stosowanie symwastatyny lub lowastatyny z produktem EVOTAZ jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.3).</p>
<p><b>Atorwastatyna 10 mg w dawce jednorazowej</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z kobicytatem 150 mg raz na dobę)</p>	<p>Atorwastatyna AUC: ↑ 822%  Atorwastatyna C<sub>max</sub>: ↑ 1785%  Atorwastatyna C<sub>min</sub>: Nie obliczono</p> <p><i>Atazanawir AUC ↓5%</i>  <i>Atazanawir C<sub>max</sub> ↓7%</i>  <i>Atazanawir C<sub>min</sub> ↓10%</i></p>	<p>Podczas skojarzonego stosowania z atazanawirem i kobicytatem stężenia atorwastatyny w osoczu zwiększają się.</p> <p>Skojarzone stosowanie atorwastatyny z produktem EVOTAZ nie jest zalecane.</p>



<b>Produkty lecznicze według grup terapeutycznych</b>	<b>Interakcja</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego</b>
<b>Prawastatyna Fluwastatyna Pitawastatyna</b>	Chociaż tego nie badano, istnieje możliwość zwiększonej ekspozycji na prawastatynę lub fluwastatynę podczas skojarzonego stosowania z inhibitorami proteazy. Prawastatyna nie jest metabolizowana przez CYP3A4. Fluwastatyna jest częściowo metabolizowana przez CYP2C9.  Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia pitawastatyny w osoczu mogą być zwiększone.	Należy zachować ostrożność.
<b>Rozuwastatyna (10 mg w dawce jednorazowej)</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z kobicystatem 150 mg raz na dobę)	Rozuwastatyna AUC: ↑ 242% Rozuwastatyna C <sub>max</sub> : ↑ 958% Rozuwastatyna C <sub>min</sub> : Nie obliczono  <i>Atazanawir AUC: ↔</i> <i>Atazanawir C<sub>max</sub>: ↔</i> <i>Atazanawir C<sub>min</sub>: ↑ 6%</i>	Podczas skojarzonego stosowania z atazanawirem i kobicystatem stężenia rozuwastatyny w osoczu zwiększają się.  Jeśli skojarzone stosowanie jest konieczne, nie należy podawać dawki rozuwastatyny większej niż 10 mg na dobę. Zaleca się monitorowanie kliniczne bezpieczeństwa (np. miopatii).
<b>WZIEWNI AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA</b>		
<b>Salmeterol</b>	Jednoczesne stosowanie z produktem EVOTAZ może powodować zwiększenie stężenia salmeterolu i nasilenie działań niepożądanych związanych z salmeterolem.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.	Jednoczesne stosowanie salmeterolu z produktem EVOTAZ nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).
<b>POCHODNE SPORYSZU</b>		
<b>Dihydroergotamina Ergometryna Ergotamina Metyloergonowina</b>	Nie stosować produktu EVOTAZ w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z tymi pochodnymi sporyszu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>NEUROLEPTYKI</b>		
<b>Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna</b>	Jednoczesne stosowanie neuroleptyków z produktem EVOTAZ może powodować zwiększenie stężeń neuroleptyków w osoczu.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i (lub) CYP2D6 przez atazanawir i (lub) kobicystat.	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ może być konieczne zmniejszenie dawki neuroleptyków metabolizowanych przez CYP3A lub CYP2D6.
<b>OPIOIDY</b>		

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<p><b>Buprenorfina, raz na dobę, stała dawka podtrzymująca</b> (atazanawir 300 mg raz na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę)</p>	<p>Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C<sub>max</sub> ↑37% Buprenorfina C<sub>min</sub> ↑69%</p> <p>Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C<sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfina C<sub>min</sub> ↑101%</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 i UGT1A1 przez atazanawir.</p> <p>Stężenia atazanawiru nie były istotnie zmienione.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie uzasadnia potrzebę monitorowania klinicznego działania sedatywnego i wpływu na funkcje poznawcze. Można rozważyć zmniejszenie dawki buprenorfiny.</p>
<p><b>Buprenorfina/nalokson w skojarzeniu z kobicystatem</b></p>	<p>Buprenorfina AUC: ↑35% Buprenorfina C<sub>max</sub>: ↑66% Buprenorfina C<sub>min</sub>: ↑12%</p> <p>Nalokson AUC: ↓28% Nalokson C<sub>max</sub>: ↓28%</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez kobicystat.</p>	
<p><b>Metadon, stała dawka podtrzymująca</b> (atazanawir 400 mg raz na dobę)</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania z atazanawirem, nie stwierdzono istotnego wpływu na stężenia metadonu. Biorąc pod uwagę, że nie wykazano istotnego wpływu kobicystatu na stężenia metadonu, nie przewiduje się interakcji podczas podawania metadonu jednocześnie z produktem EVOTAZ.</p>	<p>Podczas jednoczesnego stosowania metadonu i produktu EVOTAZ nie jest konieczne dostosowanie dawki.</p>
<p><b>PLUCNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE</b></p>		
<p><i>Inhibitory PDE5</i></p>		
<p><b>Syldenafilem</b></p>	<p>Jednoczesne stosowanie z produktem EVOTAZ może powodować zwiększenie stężenia inhibitora PDE5 oraz nasilenie działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5.</p> <p>Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez atazanawir i kobicystat.</p>	<p>Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilem podawanego jednocześnie z produktem EVOTAZ w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Stosowanie z syldenafilem, kiedy jest on podawany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
<b>LEKI USPOKAJAJĄCE I NASENNE</b>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam i triazolam są metabolizowane w dużym stopniu przez CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu EVOTAZ może powodować znaczne zwiększenie stężenia tych benzodiazepin. Biorąc pod uwagę dane dotyczące innych inhibitorów CYP3A4, można oczekiwać znacznego zwiększenia stężenia midazolamu w osoczu, jeśli jest on stosowany doustnie. Dane dotyczące jednoczesnego stosowania podanego parenteralnie midazolamu z innymi inhibitorami proteazy sugerują możliwe 3-4 krotne zwiększenie stężeń midazolamu w osoczu.	Nie należy stosować produktu EVOTAZ jednocześnie z triazolamem ani doustnie podawanym midazolamem (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując produkt EVOTAZ jednocześnie z parenteralnie podawanym midazolamem. Stosowanie produktu EVOTAZ jednocześnie z midazolamem podawanym parenteralnie, powinno odbywać się na oddziale intensywnej terapii lub w podobnych warunkach, co pozwoli na ścisłe monitorowanie kliniczne pacjenta i odpowiednie postępowanie medyczne w razie depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu.
<b>Buspiron</b> <b>Klorazepat</b> <b>Diazepam</b> <b>Estazolam</b> <b>Flurazepam</b> <b>Zolpidem</b>	Podczas jednoczesnego stosowania z produktem EVOTAZ stężenia tych leków uspokajających i nasennych mogą być zwiększone.  Mechanizm interakcji polega na hamowaniu CYP3A4 przez kobicystat.	Może być konieczne zmniejszenie dawki tych leków uspokajających i nasennych i zaleca się monitorowanie ich stężenia.
<b>LEKI WPLYWAJĄCE NA PERYSTALTYKĘ ŻOŁĄDKA i JELIT</b>		
<b>Cyzapryd</b>	Nie stosować produktu EVOTAZ w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są substratami CYP3A4 i mają wąski indeks terapeutyczny.	Jednoczesne stosowanie produktu EVOTAZ z cyzaprydem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczących stosowania produktu EVOTAZ u kobiet w ciąży. Stężenia kobicystatu w osoczu i w konsekwencji atazanawiru mogą znacznie zmniejszyć się w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego EVOTAZ w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają możliwe ryzyko.

### *Atazanawir*

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1 000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że atazanawir nie wywołuje wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo czy atazanawir podawany matce w okresie ciąży może nasilać fizjologiczną hiperbilirubinemię i prowadzić do żółtaczkę jąder podkorowych mózgu (kernicterus) u noworodków i niemowląt. W okresie przed porodem należy rozważyć dodatkową obserwację.

### *Kobicystat*

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania kobicystatu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu kobicystatu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

Atazanawir, substancja czynna produktu leczniczego EVOTAZ, przenika do mleka ludzkiego. Nie wiadomo czy kobicystat/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Badania na zwierzętach wykazały przenikanie kobicystatu/metabolitów do mleka. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia HIV, jak i możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania produktu EVOTAZ.

### Płodność

Nie badano wpływu produktu EVOTAZ na płodność u ludzi. W nieklinicznym badaniu na szczurach dotyczącym płodności i wpływu na wczesny rozwój zarodkowy, atazanawir zmieniał cykl płodności bez wpływu na kojarzenie lub płodność (patrz punkt 5.3). Nie ma dostępnych danych na temat wpływu kobicystatu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu kobicystatu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

EVOTAZ nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, należy poinformować pacjentów, że podczas stosowania schematów leczenia zawierających atazanawir lub kobicystat opisywano występowanie zawrotów głowy (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu EVOTAZ opiera się na dostępnych danych z przeprowadzonych badań klinicznych atazanawiru, atazanawiru wzmocnionego kobicystatem lub rytonawirem, a także na danych po wprowadzeniu do obrotu.

Ponieważ produkt EVOTAZ zawiera atazanawir i kobicystat, można oczekiwać wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem każdego z tych składników osobno.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy GS-US-216-0114, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w którym 692 wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę atazanawiru wzmocnionego kobicystatem (n = 344) lub atazanawiru wzmocnionego rytonawirem (n = 348), podawanego z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, najczęściej występujące działania niepożądane w grupie pacjentów otrzymujących atazanawir wzmocniony kobicystatem w okresie 144 tygodni były związane ze zwiększonymi stężeniami bilirubiny (patrz Tabela 2).

Spośród tych 692 pacjentów 613 (300 w grupie atazanawiru z kobicystatem i 313 w grupie atazanawiru z rytonawirem) otrzymywało leczenie przez co najmniej 48 tygodni, a 496 pacjentów (250 w grupie atazanawiru z kobicystatem i 246 w grupie atazanawiru z rytonawirem) przez co najmniej 144 tygodnie.

W 2 kontrolowanych badaniach klinicznych oceniających leczenie skojarzone z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi 1 806 dorosłych pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę (1 151 pacjentów, mediana czasu leczenia: 52 tygodnie, maksymalny czas trwania leczenia: 152 tygodnie) lub atazanawir w dawce 300 mg wzmocniony rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę (655 pacjentów, mediana czasu trwania leczenia: 96 tygodni, maksymalny czas trwania leczenia: 108 tygodni), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: nudności, biegunka i żółtaczka. W większości przypadków, żółtaczka wystąpiła po upływie kilku dni do kilku miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV leczonych atazanawirem z rytonawirem lub bez rytonawiru zgłaszano przewlekłą chorobę nerek w okresie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu. W dużym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, u pacjentów zakażonych HIV z początkową prawidłową wartością eGFR, wykazano związek między zwiększoną częstością występowania przewlekłej choroby nerek a łącznym narażeniem na atazanawir i rytonawir zastosowane w schemacie leczenia. Związek ten obserwowano niezależnie od ekspozycji na tenofowiru dyzoproksyl. U pacjentów należy stale monitorować czynność nerek przez cały okres leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) i rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $1/1\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b> <b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
niezbyt często	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	zwiększony apetyt
niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	bezsennność, niezwykle sny
niezbyt często	depresja, zaburzenia snu, dezorientacja, niepokój
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
często	ból głowy, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku
niezbyt często	neuropatia obwodowa, omdlenie, amnezja
<i>Zaburzenia oka</i>	

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b> <b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
bardzo często	zażółcenie białek oczu
<i>Zaburzenia serca</i>	
niezbyt często	torsades de pointes <sup>a</sup>
rzadko	wydłużenie odstępu QTc <sup>a</sup> , obrzęk, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
niezbyt często	nadciśnienie tętnicze
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
niezbyt często	duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	nudności
często	wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, powiększenie obwodu brzucha, wzdęcia, suchość w jamie ustnej
niezbyt często	zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, aftowe zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
bardzo często	żółtaczka
często	hiperbilirubinemia
niezbyt często	zapalenie wątroby, kamica żółciowa <sup>a</sup> , cholestaza <sup>a</sup>
rzadko	powiększenie wątroby i śledziony, zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
często	wysypka
niezbyt często	świąd, rumień wielopostaciowy <sup>a,b</sup> , toksyczne wykwity skórne <sup>a,b</sup> , zespół wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>a,b</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>a</sup> , pokrzywka, łysienie.
rzadko	zespół Stevensa-Johnsona <sup>a,b</sup> , wysypka pęcherzykowo-pęcherzowa, wyprysk, rozszerzenie naczyń krwionośnych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
niezbyt często	ból mięśni, zanik mięśni, ból stawów
rzadko	miopatia
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
niezbyt często	kamica nerkowa <sup>a</sup> , krwiomocz, białkomocz, częstomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, przewlekła choroba nerek <sup>a</sup>
rzadko	ból nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie
niezbyt często	gorączka, astenia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
rzadko	zaburzenia chodu

<sup>a</sup> Te działania niepożądane zaobserwowano w trakcie obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu, jednak ich częstość występowania oszacowano na podstawie obliczeń statystycznych w oparciu o całkowitą liczbę pacjentów poddanych ekspozycji na atazanawir (stosowany z rytonawirem lub bez tego leku) w randomizowanych, kontrolowanych i innych dostępnych badaniach klinicznych (n = 2 321).

<sup>b</sup> W celu uzyskania dokładniejszych danych patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej i zaburzenia autoimmunologiczne*

U pacjentów zakażonych wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART) może dojść do reakcji zapalnych lub mogą

wystąpić niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano także przypadki zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić dopiero wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *Wysypka i zespoły związane*

W okresie pierwszych 3 tygodni leczenia atazanawirem mogą wystąpić wysypki, które zwykle charakteryzują się plamkowo-grudkowymi wykwitami skórnymi o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.

Podczas stosowania atazanawiru zgłaszano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), rumienia wielopostaciowego, toksycznych wykwitów skórných oraz zespołu wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Wykazano, że kobicystat, będący składnikiem produktu EVOTAZ, zmniejsza oszacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania kanalikowego wydzielania kreatyniny. Zwiększenie od wartości początkowej stężenia kreatyniny w surowicy tylko wskutek działania hamującego kobicystatu zazwyczaj nie przekracza 0,4 mg/dl.

W badaniu GS-US-216-0114 zmniejszenie oszacowanego klirensu kreatyniny występowało w początkowym okresie leczenia kobicystatem, po czym ulegało stabilizacji. Średnia ( $\pm$  SD) zmiana oszacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) metodą Cockcrofta-Gaulta po 144 tygodniach leczenia wynosiła  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony kobicystatem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i tenofowiru DF i  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony rytonawirem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i tenofowiru DF.

#### *Wpływ na wątrobę*

W badaniu GS-US-216-0114, hiperbilirubinemia ( $> 1 \times$  górna granica normy) występowała często w okresie 144 tygodni leczenia: u 97,7% pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony kobicystatem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i tenofowiru DF oraz u 97,4% pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony rytonawirem oraz skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny i tenofowiru DF. Jednak u większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony kobicystatem wystąpiło zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej wynoszące  $> 2 \times$  górna granica normy w porównaniu z pacjentami w grupie otrzymującej atazanawir wzmocniony rytonawirem (odpowiednio 88,0% i 80,9%). Odsetki pacjentów przerywających leczenie badanym lekiem z powodu działań niepożądanych związanych z bilirubiną były małe i podobne w obu grupach (4,9% w grupie otrzymującej wzmocnienie kobicystatem i 4,0% w grupie otrzymującej wzmocnienie rytonawirem). Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej do poziomu  $> 3 \times$  górna granica normy odnotowano u 12,8% pacjentów w grupie otrzymującej wzmocnienie kobicystatem oraz u 9,0% pacjentów w grupie otrzymującej wzmocnienie rytonawirem.

#### *Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych*

U pacjentów stosujących schematy leczenia zawierające atazanawir i co najmniej jeden lek z grupy NRTI najczęściej opisywaną nieprawidłowością w wynikach badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zgłaszane głównie jako zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej [niezwiązanej] (87%, stopień 1, 2, 3 lub 4). Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4. zanotowano u 37% (6% stopień 4). Wśród pacjentów leczonych atazanawirem w dawce 300 mg raz na dobę i rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę przez okres średnio 95 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. i 4. wystąpiło u 53% pacjentów. Wśród wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, z medianą czasu leczenia wynoszącą 96 tygodni, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3-4 wystąpiło u 48% pacjentów (patrz punkt 4.4).

Innymi nieprawidłowościami o znaczeniu klinicznym (stopnia 3. lub 4.) w wynikach badań laboratoryjnych, opisywanymi u  $\geq 2\%$  pacjentów otrzymujących schematy leczenia zawierające atazanawir i co najmniej jeden lek z grupy NRTI, były: zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT lub SGPT) (5%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (5%), zwiększenie aktywności w surowicy aminotransferazy asparaginianowej (AspAT lub SGOT) (3%) i zwiększenie aktywności lipazy (3%).

U dwóch procent pacjentów leczonych atazanawirem występowało równoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) stopnia 3. do 4. i zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 3. do 4.

#### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych u dzieci w wieku od 3. miesiąca do 18 lat średni okres leczenia atazanawirem wynosił 115 tygodni. Profil bezpieczeństwa w tych badaniach był ogólnie podobny do obserwowanego u dorosłych. U dzieci stwierdzono bezobjawowy blok przedsionkowo-komorowy stopnia pierwszego (23%) i stopnia drugiego (1%). U dzieci i młodzieży otrzymujących atazanawir najczęściej występującą nieprawidłowością w wynikach badań laboratoryjnych było zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej ( $\geq 2,6$  raza GGN, stopień 3-4), które wystąpiło u 45% pacjentów.

#### Inne szczególne populacje

*Pacjenci z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C*  
177 spośród 1151 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 400 mg raz na dobę i 97 spośród 655 pacjentów otrzymujących atazanawir w dawce 300 mg raz na dobę z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę było zakażonych równocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. U pacjentów z jednocześnie występującymi zakażeniami częściej występowało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych niż u pacjentów bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby. Nie obserwowano różnic w częstości występowania zwiększania stężenia bilirubiny u pacjentów z zakażeniem i bez zakażenia wirusem zapalenia wątroby. Częstość występowania w trakcie leczenia zapalenia wątroby lub zwiększenia aktywności aminotransferaz u pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem była porównywalna dla atazanawiru i porównywanych innych schematów leczenia (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C:*  
W badaniu GS-US-216-0114, 3,6% pacjentów wykazywało obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B, a 5,3% było seropozytywnych względem wirusa zapalenia wątroby typu C. Pacjenci ze znamienymi zaburzeniami w wynikach badań czynności wątroby zwykle mieli nieprawidłowe wyniki aktywności aminotransferaz (AspAT lub AlAT), współistniejące przewlekłe lub ostre zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, przyjmowali równocześnie leki hepatotoksyczne (np. izoniazyd), lub mieli stwierdzoną chorobę alkoholową w wywiadzie lub nadużywali alkoholu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania



produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem produktu EVOTAZ u ludzi jest ograniczone.

Nie ma swoistego antidotum w razie przedawkowania produktu EVOTAZ. W razie przedawkowania produktu EVOTAZ należy obserwować pacjenta, czy nie występują objawy działania toksycznego. Leczenie powinno polegać na zastosowaniu standardowych środków wspomagających, w tym na monitorowaniu parametrów życiowych i EKG, jak też obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ atazanawir i kobicystat są w znacznym stopniu metabolizowane w wątrobie i w dużym stopniu związane wiążą się z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializa była przydatna w znaczącym usuwaniu tego produktu leczniczego.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; skojarzenia leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu zakażeń HIV. Kod ATC: J05AR15

##### Mechanizm działania

EVOTAZ jest złożonym lekiem przeciwwirusowym zawierającym ustalone dawki atazanawiru wzmocnionego kobicystatem nasilającym właściwości farmakokinetyczne.

##### *Atazanawir*

Atazanawir jest azapeptydowym inhibitorem proteazy wirusa HIV-1 (ang. protease inhibitor, PI). Substancja ta wybiórczo hamuje specyficzne dla wirusa przetwarzanie białek Gag-Pol wirusa w komórkach zakażonych wirusem HIV-1, zapobiegając tym samym tworzeniu dojrzałych wirionów i zakażaniu innych komórek.

##### *Kobicystat*

Kobicystat jest selektywnym inhibitorem izoenzymów cytochromów P450, należących do podrodziny CYP3A. Hamowanie przez kobicystat metabolizmu odbywającego się za pośrednictwem CYP3A zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na substraty CYP3A, takie jak atazanawir, w przypadku których ograniczona jest biodostępność, a okres półtrwania jest skrócony z powodu metabolizmu zależnego od CYP3A.

##### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

##### *Atazanawir*

Atazanawir wykazuje działanie przeciw HIV-1 (wobec wszystkich badanych szczepów) i przeciw HIV-2 w hodowlach komórkowych.

##### *Kobicystat*

Kobicystat nie wykazuje działania przeciwwirusowego.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Wpływ kobicystatu na farmakokinetykę atazanawiru*

Przeciwwirusowe działanie produktu EVOTAZ wynika z obecności składnika, którym jest atazanawir. Aktywność kobicystatu jako środka wzmacniającego właściwości farmakokinetyczne atazanawiru wykazano w badaniach farmakokinetycznych. W tych badaniach farmakokinetycznych ekspozycja na atazanawir w dawce 300 mg stosowany z kobicystatem w dawce 150 mg była zgodna z obserwowaną w przypadku stosowania atazanawiru wzmocnionego rytonawirem w dawce 100 mg. Produkt EVOTAZ jest biorównoważny atazanawirovi w dawce 300 mg raz na dobę stosowanemu w skojarzeniu z kobicystatem 150 mg raz na dobę, gdy leki te są podawane w postaci osobnych produktów (patrz punkt 5.2).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Pacjenci zakażeni HIV-1, dotychczas nieleczeni przeciwwirusowo*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność atazanawiru z kobicystatem u pacjentów zakażonych HIV-1 oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniu III fazy GS-US-216-0114 u zakażonych HIV-1 pacjentów z początkowym oszacowanym klirensiem kreatyniny powyżej 70 ml/min, którzy nie byli dotychczas leczeni (n = 692).

Pacjenci byli przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej atazanawir 300 mg z kobicystatem 150 mg raz na dobę lub atazanawir 300 mg z rytonawirem 100 mg raz na dobę, wszystkich podawanych z podstawowym ustalonym schematem leczeniem zawierającym tenofowiru DF 300 mg i emtrycytabinę 200 mg, podawane w postaci tabletki skojarzonej zawierającej ustalone dawki. Randomizacja była stratyfikowana według miana RNA HIV-1 podczas badań przesiewowych ( $\leq 100\ 000$  kopii/ml lub  $> 100\ 000$  kopii/ml). Odsetek odpowiedzi wirusologicznej był oceniany w obu grupach terapeutycznych i odpowiedź wirusologiczna była zdefiniowana jako uzyskanie niewykrywalnego miana wirusa (RNA HIV-1  $< 50$  kopii/ml). Wiadomo było, że wirusy były wrażliwe na atazanawir, emtrycytabinę i tenofowir DF w punkcie początkowym.

Charakterystyki demograficzna i początkowa były podobne w grupach atazanawir z kobicystatem i atazanawir z rytonawirem. Mediana wieku pacjentów wynosiła 36 lat (zakres: 19-70). Mediana początkowego miana RNA HIV-1 w osoczu wynosiła 4,81 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: 3,21-6,44). Mediana początkowej liczby komórek CD4<sup>+</sup> wynosiła 352 komórki/mm<sup>3</sup> (zakres: 1-1455), a 16,9% pacjentów miało liczbę komórek CD4<sup>+</sup>  $\leq 200$  komórek/mm<sup>3</sup>. Odsetek pacjentów z początkowym mianem wirusa  $> 100\ 000$  kopii/ml wynosił 39,7%. W Tabeli 3 przedstawione są wyniki leczenia w 48. i 144. tygodniu dla badania GS-US-216-0114.

**Tabela 3: Wyniki randomizowanego leczenia przeciwwirusowego w badaniu GS-US-216-0114 w 48.<sup>a</sup> i 144.<sup>b</sup> tygodniu**

	48. tydzień		144. tydzień	
	Atazanawir z kobicystatem <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanawir z rytonawirem <sup>f</sup> (n = 348)	Atazanawir z kobicystatem <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanawir z rytonawirem <sup>f</sup> (n = 348)
<b>Powodzenie leczenia przeciwwirusowego</b> HIV-1 RNA $< 50$ kopii/ml	85%	87%	72%	74%
Różnica w leczeniu	-2,2% (95% CI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = -8,7%, 4,5%)	
<b>Niepowodzenie wirusologiczne<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Brak danych</b>	9%	9%	20%	21%

<b>wirusologicznych w przedziale czasowym 48. tygodnia lub 144. tygodnia</b>				
Przerwanie przyjmowania badanego leku z powodu działań niepożądanych lub zgonu <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Przerwanie przyjmowania badanego leku z innych przyczyn i ostatnio dostępne miano RNA HIV-1 < 50 kopii/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Brak danych w danym przedziale, ale pacjent leczony badanym lekiem	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> Przedział czasowy 48. tygodnia znajduje się między dniem 309 a 378 (włącznie)

<sup>b</sup> Przedział czasowy 144. tygodnia znajduje się między dniem 967 a 1 050 (włącznie)

<sup>c</sup> Obejmuje pacjentów z mianem wirusa  $\geq 50$  kopii/ml w przedziale czasowym 48. lub 144. tygodnia; pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie ze względu na brak lub utratę skuteczności; pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane; zgon lub brak lub utrata skuteczności i w chwili przerwania leczenia mieli miano wirusa  $\geq 50$  kopii/ml.

<sup>d</sup> Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego lub zgonu w dowolnej chwili od dnia 1 do końca badania, jeżeli spowodowało to brak danych wirusologicznych dotyczących leczenia w określonym przedziale czasowym.

<sup>e</sup> Obejmuje pacjentów, którzy przerwali leczenie z przyczyn innych niż działanie niepożądane, zgon lub brak lub utrata skuteczności, np. wycofanie zgody, zaprzestanie pojawiania się na wizytach kontrolnych.

<sup>f</sup> Oraz schemat podstawowy zawierający skojarzenie ustalonej dawki emtrycytabiny 200 mg i tenofowiru DF 300 mg.

Połączenie atazanawiru z kobicystatem i skojarzenia ustalonej dawki emtrycytabiny i tenofowiru DF było równie skuteczne w osiągnięciu miana RNA HIV-1 < 50 kopii/ml jak atazanawir z rytonawirem i skojarzeniem ustalonej dawki emtrycytabiny i tenofowiru DF.

W badaniu GS-US-216-0114 średnie zwiększenie początkowej liczby komórek CD4+ w tygodniach 48 i 144 wynosiło odpowiednio 213 i 310 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących atazanawir wzmocniony kobicystatem oraz 219 i 332 komórek/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących atazanawir wzmocniony rytonawirem.

### Oporność

Profil oporności produktu EVOTAZ zależy od atazanawiru. Kobicystat nie wpływa na selekcję związanych z opornością mutacji HIV, w związku z brakiem właściwości przeciwwirusowych.

#### *Atazanawir*

W badaniach klinicznych u pacjentów nieleczonych uprzednio lekami przeciwretrowirusowymi leczonych niewzmocnionym atazanawirem, substytucja I50L, czasami w skojarzeniu z zamianą w pozycji A71V, jest podstawową substytucją wskazującą na oporność na atazanawir. Poziomy oporności na atazanawir obejmowały zakres 3,5-29 razy bez fenotypowej oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy. W celu uzyskania dalszych informacji, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego REYATAZ.

#### *Atazanawir z kobicystatem*

Dostępne są ograniczone dane na temat rozwoju oporności na atazanawir wzmocniony kobicystatem.

W analizie przypadków nieskuteczności leczenia u pacjentów, którzy otrzymywali atazanawir w dawce 300 mg w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg w badaniu GS-US-216-0114 do

tygodnia 144, możliwe do oceny dane genotypowe dotyczące parzystych szczepów wirusa wyizolowanych podczas oceny początkowej oraz po stwierdzeniu nieskuteczności leczenia były dostępne we wszystkich 21 przypadkach niepowodzenia wirusologicznego w tej grupie pacjentów (6%, 21/344). Wśród tych 21 pacjentów u 3 wystąpiła związana z opornością na emtrycyabinę substytucja M184V. U żadnego z pacjentów nie pojawiła się związana z opornością na tenofowir substytucja K65R lub K70E ani żadna pierwotna substytucja związana z opornością na inhibitory proteazy. W grupie otrzymującej atazanawir w dawce 300 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg możliwe do oceny dane genotypowe były dostępne dla wszystkich 19 przypadków niepowodzenia wirusologicznego (5%, 19/348). Wśród tych 19 pacjentów u 1 wystąpiła związana z opornością na emtrycyabinę substytucja M184V i nie wystąpiły żadne substytucje związane z opornością na tenofowir lub inhibitor proteazy.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu EVOTAZ w leczeniu zakażenia HIV-1 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Jedna tabletkę produktu EVOTAZ jest biorównoważna jednej kapsułce atazanawiru (300 mg) i jednej tabletkę kobicystatu (150 mg) po podaniu pojedynczej dawki doustnej podczas lekkiego posiłku u zdrowych osób (n=62).

Poniższe informacje odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne atazanawiru stosowanego w skojarzeniu z kobicystatem lub poszczególnych składników produktu EVOTAZ.

### Wchłanianie

W badaniu, w którym pacjentom zakażonym wirusem HIV (n=22) polecono przyjmowanie atazanawiru w dawce 300 mg w z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę podczas posiłku, parametry  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  i  $C_{tau}$  (średnia  $\pm$ SD) dla atazanawiru w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio  $3,9 \pm 1,9$   $\mu$ g/ml,  $46,1 \pm 26,2$   $\mu$ g•h/ml i  $0,80 \pm 0,72$   $\mu$ g/ml. Parametry  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  i  $C_{tau}$  (średnia  $\pm$  SD) dla kobicystatu w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio  $1,5 \pm 0,5$   $\mu$ g/ml,  $11,1 \pm 4,5$   $\mu$ g•h/ml i  $0,05 \pm 0,07$   $\mu$ g/ml (n=22).

### *Wpływ pokarmu*

Podanie pojedynczej dawki produktu EVOTAZ podczas lekkiego posiłku (336 kcal, 5,1 g tłuszczu, 9,3 g białka) powodowało zwiększenie  $C_{max}$  atazanawiru o 42%, zwiększenie AUC atazanawiru o 28%, zwiększenie  $C_{max}$  kobicystatu o 31% oraz zwiększenie AUC kobicystatu o 24% w porównaniu ze stanem na czczo. Podanie pojedynczej dawki produktu EVOTAZ podczas posiłku o dużej zawartości tłuszczów (1038 kcal, 59 g tłuszczu, 37 g białka) powodowało zmniejszenie  $C_{max}$  atazanawiru o 14% bez zmiany AUC atazanawiru i bez zmiany ekspozycji na kobicystat ( $C_{max}$ , AUC) w porównaniu ze stanem na czczo. 24-godzinne stężenie atazanawiru po posiłku o dużej zawartości tłuszczów zwiększało się o około 23% z powodu opóźnienia wchłaniania; mediana czasu  $T_{max}$  zwiększyła się z 2,0 do 3,5 godziny.  $C_{max}$  i wartości AUC po posiłku o dużej zawartości tłuszczów zmniejszyły się odpowiednio o 36% i 25% w porównaniu do lekkiego posiłku, jednakże 24-godzinne stężenie atazanawiru było podobne, gdy EVOTAZ podawany był z posiłkiem lekkim i posiłkiem o dużej zawartości tłuszczów. W celu zwiększenia biodostępności produkt EVOTAZ należy przyjmować podczas posiłków.

### Dystrybucja

#### *Atazanawir*

Atazanawir wiąże się w około 86% z białkami ludzkiej surowicy w zakresie stężeń 100 do 10 000 ng/ml. Atazanawir w podobnym stopniu wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną alfa-1 (AAG), jak i z albuminami (odpowiednio 89% i 86%, przy stężeniu 1 000 ng/ml). W badaniu u pacjentów zakażonych wirusem HIV z podaniem wielokrotnym dawek atazanawiru stosowanego w

dawce 400 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem przez okres 12 tygodni, atazanawir był wykrywany w płynie mózgowo-rdzeniowym i nasieniu.

#### *Kobicystat*

Kobicystat wiąże się z białkami osocza ludzkiego w 97-98% i stosunek stężenia leku w osoczu do stężenia we krwi wynosi średnio 2.

#### Metabolizm

##### *Atazanawir*

Badania u ludzi i badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że atazanawir jest głównie metabolizowany przez izoenzym CYP3A4 do utlenionych metabolitów. Metabolity są następnie wydalane z żółcią w postaci wolnej lub w postaci metabolitów glukuronowych. Dodatkowym szlakiem metabolicznym o mniejszym znaczeniu jest N-dealkilacja i hydroliza. W osoczu wykryto dwa metabolity atazanawiru o drugorzędym znaczeniu. *In vitro* nie wykazano aktywności przeciwwirusowej dla żadnego z tych metabolitów.

##### *Kobicystat*

Kobicystat jest metabolizowany drogą utleniania za pośrednictwem CYP3A (w większym stopniu) i CYP2D6 (w mniejszym stopniu) i nie ulega glukuronidacji. Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego <sup>14</sup>C, niezmienny kobicystat w osoczu stanowił 99% radioaktywności we krwi krążącej. Małe stężenia metabolitów są obserwowane w moczu i kale i nie przyczyniają się do działania kobicystatu hamującego CYP3A.

#### Eliminacja

##### *Atazanawir*

Po pojedynczej dawce 400 mg atazanawiru znakowanego radioizotopem węgla <sup>14</sup>C, 79% i 13% całkowitej radioaktywności jest odzyskiwane odpowiednio z kału i moczu. Lek w niezmienionej postaci stanowi odpowiednio około 20% i 7% podanej dawki w kale i moczu. Po 2 tygodniach podawania dawki 800 mg raz na dobę, średnie wydalanie w moczu leku w niezmienionej postaci wynosiło 7%. U osób dorosłych zakażonych wirusem HIV (n= 33, połączone badania) średni okres półtrwania w odstępie dawkowania dla atazanawiru w stanie stacjonarnym wynosił 12 godzin, po podaniu dawki 300 mg na dobę z rytonawirem 100 mg raz na dobę z lekkim posiłkiem.

##### *Kobicystat*

Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego <sup>14</sup>C, 86% i 8,2% dawki odzyskano odpowiednio w kale i w moczu. Mediana końcowego okresu półtrwania kobicystatu w osoczu po podaniu wynosi około 3-4 godziny.

#### Liniowość lub nieliniowość

##### *Atazanawir*

Farmakokinetyka atazanawiru wykazuje rozkład nieliniowy z większym niż proporcjonalny do dawki zwiększeniem wartości AUC i C<sub>max</sub> w zakresie dawek od 200 mg do 800 mg raz na dobę.

##### *Kobicystat*

Ekspozycje na kobicystat były nieliniowe i większe niż proporcjonalne do dawki w zakresie od 50 mg do 400 mg, co było zgodne z inhibitorem CYP3A.

#### Szczególne populacje

##### *Zaburzenia czynności nerek*

##### Atazanawir

U zdrowych osób eliminacja nerkowa niezmienionego atazanawiru wynosiła około 7% podanej dawki. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących atazanawiru w skojarzeniu z kobicystatem u pacjentów z niewydolnością nerek. U dorosłych pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=20), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie, badano atazanawir po wielokrotnym podaniu dawki 400 mg raz na dobę. Choć badanie to ma pewne braki (np. nie badano stężenia leku niezwiązanego), wyniki sugerują, że u pacjentów poddawanych hemodializie parametry farmakokinetyczne atazanawiru były zmniejszone o 30% do 50%, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mechanizm tych zmian działania jest nieznan (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Kobicystat

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (oszacowany klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono znaczących różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek a osobami zdrowymi, co jest zgodne z małym klirensem nerkowym kobicystatu.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

##### Atazanawir

Atazanawir jest metabolizowany i eliminowany głównie przez wątrobę. Nie badano wpływu zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę atazanawiru podawanego z kobicystatem. Przewiduje się, że stężenia atazanawiru podawanego z kobicystatem będą zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### Kobicystat

Kobicystat jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B w skali Child-Pugh). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z umiarkowaną niewydolnością a osobami zdrowymi. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ciężkiej niewydolności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) na farmakokinetykę kobicystatu.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie oceniano farmakokinetyki atazanawiru i kobicystatu, w monoterapii lub w skojarzeniu, u osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki atazanawiru i kobicystatu stosowanych w skojarzeniu u dzieci i młodzieży.

#### *Płeć*

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych związanych ze stosowaniem atazanawiru lub kobicystatu ze względu na płeć.

#### *Rasa*

Nie wykryto istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych związanych ze stosowaniem atazanawiru lub kobicystatu ze względu na pochodzenie etniczne.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W 3-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu doustnym skojarzenia atazanawiru i kobicystatu u szczurów nie zaobserwowano wyraźnych interakcji toksykologicznych ani też addytywnych bądź synergicznych działań toksycznych. W porównaniu z profilami pojedynczych leków, wszystkie obserwacje można przypisać atazanawirovi lub kobicystatowi.

W badaniu farmakologicznym u królików *ex vivo* wyizolowane serca poddawano ekspozycji na atazanawir, kobicystat lub skojarzenie atazanawiru i kobicystatu. Każdy z leków zastosowany osobno wykazywał wpływ na kurczliwość lewej komory i powodował wydłużenie odstępu PR w stężeniu co najmniej 35-krotnie przewyższającym stężenia  $C_{max}$  wolnego atazanawiru i kobicystatu po zastosowaniu dawek zalecanych u ludzi. Po zastosowaniu skojarzenia leków nie wystąpił wyraźny addytywny ani synergiczny wpływ na układ sercowo naczyniowy po zastosowaniu atazanawiru i kobicystatu w stężeniach co najmniej 2-krotnie większych niż stężenia  $C_{max}$  wolnego atazanawiru i kobicystatu po zastosowaniu dawek zalecanych u ludzi.

Poniższe informacje odzwierciedlają wyniki przedklinicznych badań dotyczących bezpieczeństwa poszczególnych substancji czynnych produktu EVOTAZ.

#### Atazanawir

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, przeprowadzonych na myszach, szczurach i psach wykazano, że zmiany związane z atazanawirem dotyczyły głównie wątroby i obejmowały zwykle minimalne do umiarkowanego zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności enzymów wątrobowych, wakuolizację w komórkach wątrobowych i ich hipertrofię, a jedynie u samic myszy martwicę pojedynczych komórek wątroby. Ogólnoustrojowa ekspozycja na atazanawir u myszy (samce), szczurów i psów po zastosowaniu dawek związanych ze zmianami dotyczącymi wątroby była co najmniej równa tej stwierdzanej u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę. U samic myszy ekspozycja na atazanawir w dawkach, które powodowały martwicę pojedynczych komórek była 12 razy większa niż ekspozycja u ludzi, którzy przyjmują 400 mg raz na dobę. U szczurów stwierdzano nieznaczne do umiarkowanego zwiększenie stężenia cholesterolu i glukozy, natomiast nie występowało ono u myszy i psów.

W badaniach *in vitro* kanał potasowy w klonowanych komórkach ludzkich mięśnia serca – hERG był hamowany o 15% przy stężeniach (30  $\mu$ M) atazanawiru odpowiadających 30-krotnie większym stężeniom wolnego leku przy  $C_{max}$  u ludzi. Podobne stężenia atazanawiru zwiększały o 13% czas trwania potencjału czynnościowego (APD<sub>90</sub>) w badaniu włókien Purkiniego u królików. Zmiany w EKG (bradykardia zatokowa, wydłużenie odstępu PR, wydłużenie odstępu QT i wydłużenie zespołu QRS) obserwowano jedynie w początkowym 2-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym u psów. Kolejne badania toksyczności u psów po podawaniu doustnym przez 9 miesięcy nie wykazały w EKG zmian związanych z lekiem. Znaczenie kliniczne tych danych nieklinicznych nie jest znane. Nie można wykluczyć możliwego działania tego leku na serce u ludzi (patrz punkty 4.4 i 4.8). Należy wziąć pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu PR w razie przedawkowania (patrz punkt 4.9).

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów, atazanawir zmieniał cykle płodności przy braku wpływu na kojarzenie i płodność. Nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów lub królików po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. U martwych i umierających ciężarnych królików obserwowano rozlane uszkodzenia żołądka i jelit po dawkach u ciężarnych samic, które były 2 do 4 razy większe od dawek podawanych w rozstrzygających badaniach rozwoju zarodkowego. W ocenie pre- i postnatalnego rozwoju u szczurów atazanawir powodował przejściowe zmniejszenie masy ciała u potomstwa po dawkach toksycznych dla ciężarnych samic. Ogólnoustrojowa ekspozycja na atazanawir po dawkach, które wywoływały działania toksyczne u ciężarnych samic była co najmniej taka, lub nieco większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi, którym podawano 400 mg raz na dobę.

Atazanawir nie wykazywał działania genotoksycznego w teście odwrotnych mutacji Amesa, ale indukował aberracje chromosomalne *in vitro* zarówno przy braku aktywacji, jak i podczas aktywacji metabolicznej. W badaniach *in vivo* na szczurach, atazanawir nie indukował tworzenia się mikrojąder w szpiku, uszkodzeń DNA w dwunastnicy (test kometowy) ani nieprogramowanej naprawy DNA w wątrobie przy stężeniach w osoczu i tkankach przekraczających te, które były *in vitro* klastogenne.

W długotrwałych badaniach rakotwórczości atazanawiru u myszy i szczurów zaobserwowano zwiększenie częstości występowania łagodnych gruczolaków wątroby wyłącznie u samic myszy. Zwiększona częstość występowania łagodnych gruczolaków wątroby u samic myszy była prawdopodobnie wtórna do cytotoksycznych zmian w wątrobie przejawiających się martwicą pojedynczych komórek i jest uważana za niemająca znaczenia dla ludzi po zamierzonej ekspozycji terapeutycznej. U samców myszy i szczurów nie stwierdzono działania sprzyjającego powstawaniu nowotworów.

Atazanawir nasilał zmetnienie bydlęcej rogówki w badaniu *in vitro* podrażnienia gałki ocznej, co wskazuje, że lek może mieć działanie drażniące w razie bezpośredniego kontaktu z okiem.

### Kobicystat

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie obserwowano działania teratogennego w badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów i królików. U szczurów zmiany kostnienia kręgosłupa i mostka płodów występowały po dawce powodującej znaczne działanie toksyczne u matek.

Badania *ex vivo* na królikach i *in vivo* na psach wskazują, że kobicystat w średnich stężeniach co najmniej 10-krotnie większych niż w przypadku ekspozycji u człowieka po zastosowaniu zalecanej dawki dobowej 150 mg, wykazuje niewielką zdolność do wydłużania odstępu QT i może nieznacznie wydłużyć odcinek PR oraz zmniejszyć czynność lewej komory serca.

Długoterminowe badanie rakotwórczości kobicystatu u szczurów wykazało działanie rakotwórcze swoiste dla tych gatunków, ale jest ono uznawane za niemające znaczenia dla ludzi. Długoterminowe badanie działania rakotwórczego u myszy nie wykazało rakotwórczości.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))

kroskarmeloza sodowa (E468)

karboksymetyloskrobia sodowa

krospowidon (E1202)

kwas stearynowy (E570)

magnezu stearynian (E470b)

hydroksypropyloceluloza (E463)

krzemionka (E551)

#### Otoczka tabletki

hypromeloza (hydroksypropylometyloceluloza, E464)

tytanu dwutlenek (E171)

talk (E553b)

triacetyna (E1518)

żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**



2 lata

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych i żel krzemionkowy jako środek osuszający.

Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełka tekturowe zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i pudełka tekturowe zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1025/001-002

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2015

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/02/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

BRISTOL MYERS SQUIBB S.R.L.  
LOC. FONTANA DEL CERASO, ANAGNI, 03012, Włochy

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **▪ Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **▪ Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**TEKST NA PUDEŁKU TEKSTUROWYM I ETYKIETA NA BUTELKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EVOTAZ 300 mg/150 mg tabletki powlekane  
atazanawir/kobicystat

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczanu) i 150 mg kobicystatu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych.  
90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

**Pudełko tekturowe:**  
Termin ważności (EXP)

**Etykieta na butelkę:**  
EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1025/001 30 tabletek powlekanych  
EU/1/15/1025/002 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Pudełko tekturowe:  
Nr serii (Lot)

Etykieta na butelkę:  
Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

evotaz

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
<NN>:

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### EVOTAZ 300 mg/150 mg tabletki powlekane atazanawir/kobicystat

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EVOTAZ i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EVOTAZ
3. Jak stosować lek EVOTAZ
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EVOTAZ
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek EVOTAZ i w jakim celu się go stosuje

EVOTAZ zawiera dwie substancje czynne:

- **atazanawir, lek przeciwwirusowy (lub przeciwtretowirusowy).** Należy do grupy leków nazywanych *inhibitorami proteazy*. Leki te kontrolują zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) przez hamowanie wytwarzania białka, którego wirus HIV potrzebuje do namnażania się. Działają one przez zmniejszenie liczby wirusów HIV w organizmie przez co wzmacniają układ odpornościowy. W ten sposób atazanawir zmniejsza ryzyko rozwoju chorób związanych z zakażeniem wirusem HIV.
- **kobicystat, lek wzmacniający (lek nasilający działanie farmakokinetyczne), który zwiększa działanie atazanawiru.** Kobicystat, nie leczy bezpośrednio zakażenia HIV, ale zwiększa stężenie atazanawiru we krwi poprzez spowolnienie rozkładu atazanawiru, który pozostaje dzięki temu dłużej w organizmie pacjenta.

EVOTAZ może być stosowany u dorosłych w wieku 18 lat i starszych zakażonych HIV, wirusem który wywołuje zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Zwykle jest on stosowany w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi przeciw wirusowi HIV, aby pomóc kontrolować zakażenie HIV. Lekarz omówi z pacjentem, które skojarzenie tych leków z lekiem EVOTAZ jest dla pacjenta najkorzystniejsze.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku EVOTAZ

### **Kiedy nie stosować leku EVOTAZ:**

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na atazanawir, kobicystat lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- **jeśli u pacjenta stwierdzono umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności wątroby**
- **jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków:** patrz także *EVOTAZ a inne leki*
  - ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy)
  - karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (leki przeciwpadaczkowe stosowane w zapobieganiu napadom drgawkowym)
  - astemizol lub terfenadyna (zazwyczaj stosowane w leczeniu objawów alergii, leki te mogą być dostępne bez recepty); cyzapryd (stosowany w leczeniu refluksu żołądkowego, czasami zwanego zgagą); pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii); amiodaron, dronedaron, chinidyna, lidokaina (do wstrzykiwań) lub beprydyl (stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca); ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, ergometryna i metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólu głowy); oraz alfuzosyna (stosowana w leczeniu rozrostu gruczołu krokowego)
  - kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji); lurazydon (stosowany w leczeniu schizofrenii)
  - produkty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*, produkt ziołowy).
  - triazolam i doustny (przyjmowany doustnie) midazolam (stosowane, w celu ułatwienia zasypiania i (lub) w celu zmniejszenia lęku)
  - symwastatyna i lowastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
  - awanafil (stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji)
  - kolchicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej), jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby
  - tikagrelor (stosowany w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi)
  - leki zawierające grazoprewir, w tym leki złożone zawierające elbaswir i grazoprewir w ustalonej dawce oraz leki złożone zawierające glekaprewir i pibrentaswir w ustalonej dawce (stosowane w leczeniu przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C).

Nie należy przyjmować syldenafilu z lekiem EVOTAZ, kiedy syldenafil jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Syldenafil jest także stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych leków.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektórzy pacjenci będą wymagali specjalnej opieki przed podaniem lub w czasie przyjmowania leku EVOTAZ. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku EVOTAZ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

**EVOTAZ nie leczy zakażenia HIV.** Zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem wirusem HIV mogą się nadal rozwijać u pacjenta. Pacjent nadal może przenosić wirusa HIV na inne osoby podczas stosowania tego leku, pomimo że skuteczna terapia przeciwretrowirusowa zmniejsza to ryzyko. Pacjent powinien omówić z lekarzem, jakie podjąć środki ostrożności w celu uniknięcia zakażenia innych osób.

Należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy kamicy żółciowej (ból w prawym boku). U pacjentów przyjmujących atazanawir, składnik leku EVOTAZ obserwowano występowanie kamieni żółciowych.
- jeśli u pacjenta występuje hemofilia typu A lub B
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub konieczna jest hemodializa. U pacjentów przyjmujących atazanawir, składnik leku EVOTAZ, odnotowano występowanie kamieni nerkowych. Jeśli u pacjenta wystąpią obserwowane przez lekarza lub obserwowane

- przez pacjenta objawy kamicy nerkowej (ból w boku, krew w moczu, ból w czasie oddawania moczu), należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego
- jeśli pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne („pigułki”) w celu zapobiegania ciąży. Jeśli pacjentka obecnie stosuje doustną antykoncepcję lub plastry antykoncepcyjne w celu zapobiegania ciąży, powinna stosować dodatkowe lub inne metody antykoncepcyjne (np. prezerwatywę).

U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS), u których w przeszłości występowało zakażenie oportunistyczne, obserwowane przez lekarza lub przez pacjenta objawy stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszym zakażeniem mogą pojawić się wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV. Uważa się, że objawy te wynikają z poprawy zdolności organizmu do odpowiedzi immunologicznej, co umożliwia zwalczanie zakażeń, które mogły występować nie dając wyraźnych objawów. W razie zauważenia jakichkolwiek objawów zakażenia należy bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem. Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków w ramach leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (kiedy układ immunologiczny atakuje zdrowe tkanki organizmu). Choroby autoimmunologiczne mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak: osłabienie mięśni, osłabienie rozpoczynające się od dłoni i stóp i postępujące w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy natychmiast poinformować lekarza, w celu rozpoczęcia koniecznego leczenia.

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Jeśli pacjent zauważy u siebie którykolwiek z tych objawów, powinien zwrócić się do lekarza prowadzącego.

U pacjentów otrzymujących lek EVOTAZ występowała hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi). Objawem może być łagodne żółknięcie skóry lub oczu. Jeśli pacjent zaobserwuje którykolwiek z tych objawów, powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

U pacjentów przyjmujących lek EVOTAZ zgłaszano występowanie ciężkiej wysypki skórnej, w tym zespołu Stevensa-Johnsona. W razie pojawienia się wysypki należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego.

Lek EVOTAZ może wpływać na pracę nerek.

Jeśli pacjent zauważy zmiany w sposobie bicia serca (zmiany rytmu serca), powinien o tym poinformować lekarza prowadzącego.

### **Dzieci i młodzież**

**Tego leku nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat.** Nie badano dotychczas stosowania leku EVOTAZ u dzieci i młodzieży.

### **EVOTAZ a inne leki**

**Nie wolno stosować leku EVOTAZ z niektórymi lekami.** Są one wymienione w punkcie „Kiedy nie stosować leku EVOTAZ”, znajdującym się na początku punktu 2.

Są też inne leki, które nie mogą być przyjmowane jednocześnie lub może być konieczna zmiana w ich schemacie podawania podczas przyjmowania z lekiem EVOTAZ. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest poinformowanie o przyjmowaniu:

- leków zawierających rytonawir lub kobicystat (leków wzmacniających działanie)
- innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV (np. indynawiru, dydanozyny, tenofowiru dyzoproksylu, tenofowiru alafenamidu, efawirenu, etrawiryny, newirapiny i marawiroku)
- boceprewiru, symeprewiru i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru (stosowanych w leczeniu zapalenia wątroby typu C)
- syldenafilu, wardenafilu i tadalafilu (stosowanych u mężczyzn w leczeniu impotencji (zaburzeń erekcji))
- doustnych środków antykoncepcyjnych („pigulek”)
- jakiegokolwiek leków stosowanych w leczeniu chorób związanych z wydzielaniem kwasu w żołądku (np. leków zobojętniających sok żołądkowy, antagonistów receptora H<sub>2</sub>, jak famotydyna i inhibitorów pompy protonowej, jak omeprazol)
- dyzopiramidu, flekainidu, meksyletyny, propafenonu, digoksyny, bozentanu, amlodypiny, felodypiny, nikardypiny, nifedypiny, werapamilu, diltiazemu, metoprololu i tymololu (leków obniżających ciśnienie krwi, spowalniających pracę serca, poprawiających rytm pracy serca)
- atorwastatyny, prawastatyny, fluwastatyny, pitawastatyny i rozuwastatyny (stosowanych w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi)
- salmeterolu (stosowanego w leczeniu astmy)
- cyklosporyny, takrolimusa i syrolimusa (leków stosowanych w zmniejszaniu reaktywności układu odpornościowego w organizmie)
- niektórych antybiotyków (ryfabutyny, klarytromycyny)
- ketokonazolu, itrakonazolu, worykonazolu i flukonazolu (leków przeciwgrzybiczych)
- metforminy (stosowanej w leczeniu cukrzycy typu 2)
- warfaryny, rywaroksabanu i dabigatranu (leków przeciwzakrzepowych, stosowanych w zapobieganiu powstawania zakrzepów krwi)
- irynotekanu, dazatynibu, nilotinibu, winblastyny i winkrystyny (stosowanych w leczeniu raka)
- trazodonu (stosowanego w leczeniu depresji)
- perfenazyny, rysperydonu, tiorydazyny, midazolamu (podawanego we wstrzyknięciu), buspironu, klorazepatu, diazepamu, estazolamu, flurazepamu i zolpidemu (stosowanych w leczeniu zaburzeń układu nerwowego)
- buprenorfiny (stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów i leczeniu bólu)

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu takich leków, jak: glikokortykosteroidy, w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon. Leki te są stosowane w leczeniu alergii, astmy, nieswoistych zapaleń jelit, stanów zapalnych oczu, stawów i mięśni oraz innych stanów zapalnych. Jeżeli nie można stosować leków alternatywnych, produkt należy stosować tylko po dokonaniu oceny medycznej i pod warunkiem ścisłej obserwacji pacjenta przez lekarza prowadzącego, w celu wykrycia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz omówi z pacjentką możliwe korzyści i zagrożenia związane z przyjmowaniem leku EVOTAZ, wynikające dla niej i dla dziecka.

Atazanawir, składnik leku EVOTAZ, przenika do mleka ludzkiego. Nie wiadomo, czy kobicystat, inny składnik leku EVOTAZ, przenika do mleka ludzkiego. Natomiast u zwierząt wykazano, że kobicystat przenika do mleka. Jeżeli kobieta przyjmuje lek EVOTAZ, powinna porozmawiać z lekarzem na temat karmienia piersią. Pacjentki nie powinny karmić piersią podczas przyjmowania leku EVOTAZ. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV nie karmiły piersią, ponieważ wirus może być przenoszony z mlekiem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

U niektórych pacjentów podczas przyjmowania atazanawiru lub kobicystatu, substancji czynnych leku EVOTAZ, odnotowano zawroty głowy. Jeśli wystąpią zawroty głowy lub uczucie oszołomienia, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

### **3. Jak stosować lek EVOTAZ**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. W ten sposób można być pewnym, że lek jest w pełni skuteczny i zmniejsza się ryzyko rozwoju oporności wirusa HIV na leczenie.

Zalecana dawka leku EVOTAZ u dorosłych to jedna tabletkę na dobę, doustnie i z pokarmem, w skojarzeniu z innymi lekami przeciw wirusowi HIV. Należy połknąć tabletkę w całości; nie należy kruszyć ani żuć tabletek.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku EVOTAZ**

W razie przypadkowego przyjęcia większej dawki leku EVOTAZ niż zalecił lekarz, należy niezwłocznie zgłosić się po poradę do lekarza prowadzącego lub do najbliższego szpitala.

#### **Pominięcie przyjęcia leku EVOTAZ**

Jeśli od pominięcia dawki leku EVOTAZ upłynęło nie więcej niż 12 godzin, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę z posiłkiem, a następnie przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę o zwykłej porze. Jeżeli upłynęło więcej niż 12 godzin od normalnej pory przyjmowania leku EVOTAZ, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy podwajać następną dawkę. Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki leku EVOTAZ ani innych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV.

#### **Przerwanie przyjmowania leku EVOTAZ**

Nie należy przerywać przyjmowania leku EVOTAZ bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W trakcie leczenia zakażenia wirusem HIV nie zawsze jest możliwe odróżnienie działań niepożądanych wywołanych przez lek EVOTAZ od tych, które zostały wywołane przez inne, stosowane w tym samym czasie leki lub są związane z samym zakażeniem wirusem HIV. Należy informować lekarza o każdej zmianie dotyczącej stanu zdrowia.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Podczas przyjmowania leku EVOTAZ mogą wystąpić następujące działania niepożądane.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zażółcenie oka (zażółcenie białkówek oczu, tj. oczy stają się żółte)
- nudności
- żółtaczka (kiedy skóry i (lub) białkówki oczu stają się żółte)

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zwiększony apetyt, zaburzenia smaku (zaburzenia odczuwania smak), suchość w jamie ustnej
- ból głowy, zawroty głowy
- bezsenność (trudności z zasypianiem), koszmary senne, senność (ospałość)

- wymioty, biegunka, ból brzucha (ból lub dyskomfort w okolicy żołądka), dyspepsja (niestrawność), wzdęcia lub powiększenie obwodu brzucha, wzdęcia (wiatry)
- hiperbilirubinemia (zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi)
- wysypka
- zmęczenie (skrajne zmęczenie)

Niezbyt często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)

- torsade de pointes (zagrożające życiu zaburzenia rytmu serca)
- nadwrażliwość (reakcja uczuleniowa)
- jadłowstręt (utrata apetytu), utrata masy ciała, zwiększenie masy ciała
- depresja, niepokój, zaburzenia snu
- dezorientacja, amnezja (utrata pamięci)
- obwodowa neuropatia (drętwienie, osłabienie, mrowienie lub ból rąk i nóg)
- omdlenia (zasłabnięcia), nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi)
- duszność (skrócenie oddechu)
- zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki), zapalenie błony śluzowej żołądka (stan zapalny żołądka), aftowe zapalenie jamy ustnej (owrzodzenie jamy ustnej i zaczerwienienie gardła)
- zapalenie wątroby (stan zapalny wątroby)
- obrzęk naczynioruchowy (ciężki obrzęk skóry i innych tkanek, najczęściej warg lub oczu)
- pokrzywka (swędząca wysypka), łysienie (nietypowe wypadanie włosów lub przerzedzenie), świąd (swędzenie)
- atrofia mięśni (zanik mięśni), ból stawów, ból mięśni
- kamica nerkowa (tworzenie się kamieni nerkowych), śródmiąższowe zapalenie nerek (stan zapalny nerek), krwiomocz (krew w moczu), białkomocz (występowanie białka w moczu), częstomocz (zwiększona częstość oddawania moczu), przewlekła choroba nerek (wpływająca na pracę nerek)
- ginekomastia (powiększenie gruczołów sutkowych u mężczyzn)
- ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie (ogólne złe samopoczucie), gorączka
- astenia (nietypowe zmęczenie lub osłabienie)
- ciężkie wysypki skórne (reakcje alergiczne w tym wysypka, wysoka temperatura, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych obserwowana w badaniach krwi, zwiększenie liczby określonego rodzaju białych krwinek [eozynofilia] i (lub) powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2)
- zaburzenia w obrębie woreczka żółciowego (kamienie żółciowe i zapalenie woreczka żółciowego)

Rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- wydłużenie odstępu QTc (nieregularne bicie serca)
- zaburzenia chodu (nienormalny sposób chodzenia)
- obrzęk (opuchlizna), kołatanie serca (szybkie lub nieregularne uderzenia serca)
- powiększenie wątroby i śledziony
- wysypka pęcherzykowo-grudkowa (widoczne nagromadzenie płynu pod skórą), wyprysk (wysypka skórna), rozszerzenie naczyń krwionośnych
- zespół Stevensa-Johnsona (reakcje alergiczne, w tym ciężka wysypka skórna, wysoka temperatura oraz powiększenie węzłów chłonnych) (patrz punkt 2)
- miopatia (bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie nie wywołane przez ćwiczenia)
- ból nerki

Osoby chore na hemofilię typu A lub B mogą zauważyć większą skłonność do krwawień.

Pojawiły się doniesienia o zaburzeniach pracy serca u pacjentów stosujących schemat leczenia zawierający atazanawir.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać

bezpośrednio (patrz szczegóły poniżej). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 5. Jak przechowywać lek EVOTAZ

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek EVOTAZ

- Substancjami czynnymi leku są atazanawir i kobicystat. Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg atazanawiru (w postaci siarczaniu) i 150 mg kobicystatu.
- Pozostałe składniki to:  
*Rdzeń tabletki* - celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), kroskarmeloza sodowa (E468), karboksymetyloskrobia sodowa, krospowidon (E1202), kwas stearynowy (E570), magnezu stearynian (E470b), hydroksypropyloceluloza (E463), krzemionka (E551)  
*Otoczka tabletki* - hypromeloza (hydroksypropylometyloceluloza, E464), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b), triacetyna (E1518), żelaza tlenek czerwony (E172)

### Jak wygląda lek EVOTAZ i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku EVOTAZ są różowe, owalne, dwuwypukłe o przybliżonych wymiarach 19 mm x 10,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „3641” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie tabletki.

Tabletki powlekane EVOTAZ dostępne są w butelkach po 30 tabletek. Dostępne są następujące wielkości opakowań: pudełko tekturowe zawierające 1 butelkę po 30 tabletek powlekanych i pudełko tekturowe zawierające 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w kraju pacjenta.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Bristol-Myers Squibb S.r.l.  
Contrada Fontana del Ceraso  
03012 Anagni (FR)  
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**Belgique/België/Belgien**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Lietuva**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 370 5 2790 762

**България**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Тел.: + 359 800 12 400

**Luxembourg/Luxemburg**

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.  
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

**Česká republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 420 221 016 111

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9700

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb  
Tlf: + 45 45 93 05 06

**Malta**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Deutschland**

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Tel: + 49 89 121 42-0

**Nederland**

Bristol-Myers Squibb B.V.  
Tel: + 31 (0)30 300 2222

**Eesti**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 372 6827 400

**Norge**

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd  
Tlf: + 47 67 55 53 50

**Ελλάδα**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 30 210 6074300

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30

**España**

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.  
Tel: + 34 91 456 53 00

**Polska**

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.  
Tel.: + 48 22 5796666

**France**

Bristol-Myers Squibb SARL  
Tél: + 33 (0)810 410 500

**Portugal**

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,  
S.A.  
Tel: + 351 21 440 70 00

**Hrvatska**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
TEL: +385 1 2078-508

**România**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.  
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

**Ireland**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc  
Tel: + 353 (0)1 483 3625

**Slovenija**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.  
Tel: + 421 2 59298411



**Italia**

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.  
Tel: + 39 06 50 39 61

**Κύπρος**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Τηλ: + 357 800 92666

**Latvija**

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft. Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 371 67 50 21 85

**Suomi/Finland**

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab  
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb AB  
Tel: + 46 8 704 71 00

**United Kingdom**

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd  
Tel: + 44 (0800) 731 1736

**Data ostatniej aktualizacji ulotki 02/2019.**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.