

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EVOTAZ 300 mg/150 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atazanavirum 300 mg (jako atazanaviri sulfas) a cobicistatum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Růžová, oválná, bikonvexní potahovaná tableta o přibližných rozměrech 19 mm x 10,4 mm, na jedné straně je vyraženo „3641“ a na druhé straně je hladká.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

EVOTAZ je indikován v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky pro léčbu dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 35 kg) infikovaných HIV-1 bez známých mutací spojených s rezistencí na atazanavir (viz body 4.4 a 5.1).

#### 4.2 Dávkování a způsob podávání

Terapie má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou HIV infekce.

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku EVOTAZ pro dospělé a dospívající (ve věku 12 let a starší s tělesnou hmotností alespoň 35 kg) je jedna tableta jednou denně perorálně spolu s jídlem (viz bod 5.2).

##### *Doporučení při vynechání dávky*

Pokud je dávka přípravku EVOTAZ vynechána v průběhu 12 hodin od doby, kdy se obvykle užívá, pacienti mají být poučeni, aby předepsanou dávku přípravku EVOTAZ užili s jídlem co nejdříve. Pokud si vzpomenou později než po 12 hodinách od doby, kdy dávku obvykle užívají, mají dávku vynechat a pokračovat v obvyklém rozpisu dávkování.

##### Zvláštní populace pacientů

##### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k velmi omezenému vylučování kobicistatu a atazanaviru ledvinami nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná žádná zvláštní opatření nebo úprava dávkování přípravku EVOTAZ.

Přípravek EVOTAZ se nedoporučuje u pacientů na hemodialýze (viz body 4.4 a 5.2).

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu bez vlivu na aktuální funkci ledvinných glomerulů. Podávání přípravku EVOTAZ u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min se nemá zahajovat, pokud některá ze současně

podávaných léčivých látek (např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil nebo adefovir) vyžaduje úpravu dávkování na základě clearance kreatininu (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetické údaje týkající se užívání přípravku EVOTAZ u pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

Atazanavir a kobicistat se metabolizují prostřednictvím jaterního systému. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater (třída A podle Child-Pugha) mají atazanavir užívat s opatrností. Nicméně pacienti se středně těžkou (třída B podle Child-Pugha) až těžkou (třída C podle Child-Pugha) poruchou funkce jater nesmí atazanavir užívat. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování kobicistatu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater kobicistat nebyl studován a jeho použití se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s lehkou poruchou funkce jater mají přípravek EVOTAZ užívat s opatrností. Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater přípravek EVOTAZ nesmí užívat (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

##### *Děti od narození do 3 měsíců věku*

Děti mladší 3 měsíců nemají přípravek EVOTAZ užívat z důvodu obav ohledně bezpečnosti, a to zejména kvůli případnému riziku kernikteru vyvolanému atazanavirem.

##### *Děti od 3 měsíců do <12 let věku nebo s tělesnou hmotností < 35 kg*

Bezpečnost a účinnost přípravku EVOTAZ u dětí mladších než 12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 35 kg nebyly stanoveny. Současné dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nemůže být vydáno žádné doporučení týkající se dávkování.

##### *Těhotenství a doba poporodní*

Léčba přípravkem EVOTAZ během těhotenství vede k nízké expozici atazanaviru. Proto léčba přípravkem EVOTAZ nemá být zahájena během těhotenství a ženy, které otěhotní během léčby přípravkem EVOTAZ, mají být převedeny na alternativní léčebný režim (viz body 4.4 a 4.6).

#### Způsob podání

EVOTAZ se užívá perorálně s jídlem (viz bod 5.2). Potahované tablety se polykají celé a nesmí se kousat, lámat, krájet ani drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s následujícími léčivými přípravky, které jsou silnými spouštěči izofomy CYP3A4 cytochromu P450, vzhledem k možné ztrátě terapeutického účinku (viz bod 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (antiepileptika)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (rostlinný přípravek)
- rifampicin (antimykobakteriální lék)

Souběžné podávání s následujícími léčivými přípravky vzhledem k možnosti vzniku závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků (viz bod 4.5):

- kolchicin, pokud se používá u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (antiurátikum) (viz bod 4.5)
- sildenafil, pokud se používá k léčbě pulmonální arteriální hypertenze (viz body 4.4 a 4.5 pro souběžné podávání léků na erektilní dysfunkci), avanafil (inhibitory PDE5)
- dabigatran (antikoagulans)
- simvastatin a lovastatin (inhibitory HMG-CoA reduktázy) (viz bod 4.5)
- lomitapid (přípravek modifikující hladinu lipidů)

- přípravky obsahující grazoprevir, včetně fixní kombinace dávek elbasviru/grazopreviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C) (viz bod 4.5)
- fixní kombinace dávek glekapreviru/pibrentasviru (viz bod 4.5)
- substráty izoformy CYP3A4 nebo izoformy UGT1A1 UDP-glukuronyltransferázy, které mají úzké terapeutické okno:
  - alfuzosin (antagonista alfa-1-adrenergických receptorů)
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, chinidin, systémově podávaný lidokain (antiarytmika/antianginóza)
  - astemizol, terfenadin (antihistaminika)
  - cisaprid (prokinetikum)
  - námelové deriváty (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
  - pimozid, kvetiapin, lurasidon (antipsychotika/neuroleptika) (viz bod 4.5)
  - tikagrelor (antikoagulans)
  - triazolam, midazolam podávaný perorálně (sedativa/hypnotika) (opatrnosti je třeba při parenterálním podání midazolamu, viz bod 4.5).

Středně těžká až těžká porucha funkce jater.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Volba přípravku EVOTAZ u pacientů má být založena na testování individuální rezistence pacienta k virům a jeho lékové anamnéze (viz bod 5.1).

##### Těhotenství

Bylo prokázáno, že léčba atazanavirem/kobicistatem v dávce 300 mg/150 mg během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici atazanaviru. Hladiny kobicistatu se snižují a nemusí zajistit adekvátní potenciaci účinku léčby. Podstatné snížení expozice atazanaviru může mít za následek virologické selhání a zvýšené riziko přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto léčba přípravkem EVOTAZ nemá být zahájena během těhotenství a ženy, které otěhotní během léčby přípravkem EVOTAZ, mají být převedeny na alternativní léčebný režim (viz body 4.2 a 4.6).

##### Pacienti se zdravotními obtížemi

###### *Porucha funkce jater*

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je užívání přípravku EVOTAZ kontraindikováno. Pacienti s lehkou poruchou funkce jater mají přípravek EVOTAZ užívat s opatrností (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

###### *Atazanavir*

Atazanavir se primárně metabolizuje v játrech a u pacientů s poruchou funkce jater byly pozorovány jeho zvýšené koncentrace v plazmě (viz body 4.2 a 5.2). Bezpečnost a účinnost atazanaviru u pacientů s významným primárním postižením jater nebyly stanoveny. Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C léčení kombinací antiretrovirových přípravků mají zvýšené riziko vzniku závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků postihujících funkci jater (viz bod 4.8). V případě souběžně probíhající antivirové terapie hepatitidy B nebo C si prosím přečtěte také souhrny údajů o přípravku pro dané léčivé přípravky.

U pacientů s předchozí dysfunkcí jater nebo chronickou aktivní hepatitidou je během kombinované antiretrovirové terapie zvýšený výskyt abnormalit jaterních funkcí, který se má sledovat podle zásad správné klinické praxe. Objeví-li se u těchto pacientů známky zhoršování jaterního onemocnění, musí být zváženo přerušení nebo ukončení léčby.

###### *Kobicistat*

Kobicistat nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child-Pugha) studován.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů na hemodialýze se přípravek EVOTAZ nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

### *Účinky na odhadovanou clearance kreatininu*

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu. Tento účinek na hladinu kreatininu v séru vedoucí ke snížení odhadované clearance kreatininu má být zvažován, jestliže je přípravek EVOTAZ podáván pacientům, u kterých se odhadovaná clearance kreatininu používá na sledování aspektů jejich klinické léčby včetně úpravy dávkování současně podávaných léčivých přípravků. Více informací naleznete v souhrnu údajů o přípravku týkajícím se kobicistatu.

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min nemá být léčba přípravkem EVOTAZ zahájena, pokud jeden nebo více souběžně podávaných léčivých přípravků vyžaduje úpravu dávkování na základě clearance kreatininu (např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil nebo adefovir; viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Jelikož atazanavir a kobicistat se vysoce vážou na plazmatické bílkoviny, je nepravděpodobné, že budou významně odstraněny hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz body 4.2 a 5.2).

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by stanovily, zda je souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a kobicistatu spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků na funkci ledvin v porovnání s režimy, kdy se podává tenofovir-disoproxil bez kobicistatu.

### *Prodloužení QT intervalu*

V klinických studiích s atazanavirem, složkou přípravku EVOTAZ, bylo pozorováno asymptomatické prodloužení PR intervalu závislé na velikosti dávky. Opatrnosti je třeba při užívání léků, o nichž je známo, že vyvolávají prodloužení PR. U pacientů s preexistujícími převodními poruchami (atrioventrikulární blokáda II. a vyššího stupně nebo blokáda ramének) se má přípravek EVOTAZ užívat s opatrností a pouze tehdy, když prospěch převáží možná rizika (viz bod 5.1). Zvláštní opatrnosti je třeba při předepisování přípravku EVOTAZ ve spojení s léčivými přípravky, které mohou prodloužovat QT interval a/nebo u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory (bradykardie, kongenitální prodloužený QT interval, elektrolytová dysbalance (viz body 4.8 a 5.3).

### *Pacienti s hemofilií*

U pacientů s hemofilií typu A a B léčenými inhibitory proteázy byly zaznamenány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartrosu. Některým pacientům byl navíc podán faktor VIII. U více než poloviny hlášených případů léčba inhibitory proteázy pokračovala nebo byla po přerušení znovu nasazena. Předpokládá se kauzální vztah, ačkoliv mechanismus vzniku nebyl osvětlen. Hemofilici mají být proto upozorněni na možnost zvýšeného krvácení.

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování hladin lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

V klinických studiích bylo prokázáno, že atazanavir vyvolává dyslipidemii nižšího rozsahu než komparátory.

### Hyperbilirubinemie

U pacientů léčených atazanavirem se objevily případy reverzibilního zvýšení nepřímého (nekonjugovaného) bilirubinu souvisejícího s inhibicí UDP-glukuronosyltransferázy (UGT) (viz bod 4.8). U zvýšení hladin jaterních aminotransferáz, které se vyskytuje při zvýšené hladině bilirubinu u pacientů, kteří dostávají přípravek EVOTAZ, je nutné posoudit, zda nemá jiný etiologický původ.

Pokud jsou žloutenka nebo ikter sklér pro pacienta nepřijatelné, je možné místo podávání přípravku EVOTAZ zvážit alternativní antiretrovirovou léčbu.

Indinavir je rovněž spojován s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií, a to díky inhibici UGT. Kombinace přípravku EVOTAZ a indinaviru nebyly zkoumány a souběžné podávání těchto přípravků se nedoporučuje (viz bod 4.5).

### Cholelitiáza

U pacientů léčených atazanavirem byla hlášena cholelitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. Pokud se objeví známky nebo příznaky cholelitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby.

### Chronické onemocnění ledvin

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin. Rozsáhlá prospektivní observační studie prokázala souvislost mezi zvýšenou incidencí chronického onemocnění ledvin a kumulativní expozicí léčebnému režimu obsahujícímu atazanavir/ritonavir u pacientů infikovaných HIV s iniciálně normální eGFR. Tato souvislost byla pozorována nezávisle na expozici tenofovir-disoproxil. Pravidelné monitorování renálních funkcí pacientů se má provádět po celou dobu trvání léčby (viz bod 4.8).

### Nefrolitiáza

U pacientů léčených atazanavirem byla hlášena nefrolitiáza (viz bod 4.8). Některé pacienty bylo nutno hospitalizovat kvůli další léčbě a někteří pacienti měli komplikace. V některých případech byla nefrolitiáza spojena s akutním renálním selháním nebo s renální insuficiencí. Pokud se objeví známky nebo příznaky nefrolitiázy, lze zvážit dočasné přerušení nebo ukončení léčby.

### Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (combination antiretroviral therapy, CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jirovecii*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší BMI (body mass index / index tělesné hmotnosti)), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Vyrážka a s ní spojené syndromy

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie atazanavirem, který je složkou přípravku EVOTAZ.

U pacientů užívajících atazanavir byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy (DRESS). Pacienti mají být seznámeni s těmito známkami a příznaky a kožní reakce musí být pečlivě sledovány. Pokud se objeví závažné formy vyrážky, léčba přípravkem EVOTAZ či jakýmkoliv jiným léčivým přípravkem obsahujícím atazanavir musí být ukončena.

Nejlepšími způsoby, jak zvládnout tyto účinky, jsou včasná diagnóza a okamžité přerušení léčby kterýmkoliv podezřelým přípravkem. Pokud se u pacienta rozvine syndrom SJS nebo DRESS spojený s užíváním přípravku EVOTAZ, léčba přípravkem EVOTAZ nesmí být znovu zahájena.

#### Souběžné podávání s antiretrovirovými léčivými přípravky

EVOTAZ je indikovaný pro užívání s jinými antiretrovirovými k léčbě infekce HIV-1. EVOTAZ se nemá užívat v kombinaci s přípravky, které obsahují stejné léčivé látky včetně atazanaviru, kobicistatu nebo fixních kombinovaných přípravků, které obsahují kobicistat. EVOTAZ nemá být užíván v kombinaci s jiným antiretrovirovým, u kterého je třeba látka optimalizující farmakokinetiku (tj. jiný inhibitor proteázy nebo elvitegravir), protože pro tuto kombinaci nebyla stanovena doporučení a tato kombinace může vést ke snížení plazmatických koncentrací atazanaviru a/nebo jiného antiretrovirovika, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku a vzniku rezistence. Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s jinými inhibitory proteázy se nedoporučuje. Jelikož atazanavir je složkou přípravku EVOTAZ, souběžné podávání přípravku EVOTAZ s nevirapinem nebo efavirenzem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

EVOTAZ se nemá užívat v kombinaci s ritonavirem nebo jinými léčivými přípravky obsahujícími ritonavir (viz bod 4.5) vzhledem k podobným farmakologickým účinkům kobicistatu a ritonaviru na CYP3A.

#### Interakce s jinými léčivými přípravky

Principiálně se atazanavir metabolizuje prostřednictvím CYP3A4. Kobicistat je silným inhibitorem mechanismu CYP3A a je substrátem enzymu CYP3A. Souběžné užívání přípravku EVOTAZ a léčivých přípravků, které indukují CYP3A4, je kontraindikováno nebo se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.5), protože kromě snížených plazmatických koncentrací atazanaviru vlivem indukce CYP3A4 by snížené plazmatické koncentrace kobicistatu mohly vést k plazmatickým hladinám nedostačujícím k dosažení dostatečné optimalizace farmakokinetiky atazanaviru.

Při souběžném podávání s kobicistatem jsou pozorovány zvýšené plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A (včetně atazanaviru). Vyšší plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků mohou vést ke zvýšení nebo prodloužení terapeutických účinků nebo nežádoucích účinků. U léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A tyto vyšší plazmatické koncentrace mohou případně vést k závažným a život ohrožujícím nebo fatálním příhodám (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A, může snižovat clearance atazanaviru a kobicistatu, což může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atazanaviru a kobicistatu (viz bod 4.5).

Na rozdíl od ritonaviru kobicistat není induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1. Pokud se přechází z léčby atazanavirem potencovaným ritonavirem na EVOTAZ, během prvních dvou týdnů léčby přípravkem EVOTAZ je třeba opatrnosti, zejména pokud byly dávky jakéhokoli současně podávaného léčivého přípravku během užívání ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky titrovány nebo upraveny (viz bod 4.5).

Kobicistat je slabý inhibitor CYP2D6 a v menší míře se metabolizuje prostřednictvím CYP2D6. Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP2D6 (viz body 4.3 a 4.5).

Protože složkou přípravku EVOTAZ je atazanavir, kombinace přípravku EVOTAZ s atorvastatinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Inhibitory PDE5 užívané při léčbě poruch erekce*

Zvláštní opatření je třeba, pokud jsou u pacientů užívajících EVOTAZ předepsány inhibitory PDE 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil nebo avanafil) k léčbě poruch erekce. Při souběžném podávání přípravku EVOTAZ s těmito léčivými přípravky se očekává značné zvýšení jejich koncentrací, což může vést ke vzniku nežádoucích účinků spojených s PDE 5, jako jsou hypotenze, zrakové změny a priapismus (viz bod 4.5).

Souběžné podávání vorikonazolu a přípravku EVOTAZ se nedoporučuje, pokud zhodnocení přínosu a rizika neoprávněje k použití vorikonazolu (viz bod 4.5).

Souběžné užívání přípravku EVOTAZ a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které se metabolizují prostřednictvím CYP3A4, se nedoporučuje, pokud potenciální přínos léčby nepřeváží nad rizikem účinků systémových kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a suprese nadledvin (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s warfarinem může vyvolat závažné a/nebo život ohrožující krvácení vlivem zvýšených plazmatických koncentrací warfarinu a doporučuje se sledování hodnoty International Normalized Ratio (INR) (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s inhibitory protonové pumpy (PPI) se nedoporučuje kvůli snížené rozpustnosti atazanaviru, protože při podávání PPI se pH v žaludku zvyšuje (viz bod 4.5).

#### *Požadavky při užívání antikoncepce*

Plazmatické koncentrace drospirenonu se zvyšují po podání drospirenonu/ethinylestradiolu s atazanavirem/kobicistatem. Pokud se podává drospirenon/ethinylestradiol souběžně s atazanavirem/kobicistatem, doporučuje se klinické sledování kvůli možnému vzniku hyperkalemie.

Nejsou dostupné údaje pro vydání doporučení týkající se užívání přípravku EVOTAZ s další perorální antikoncepcí. Mají být zváženy alternativní (nehormonální) formy antikoncepce (viz bod 4.5).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie lékových interakcí nebyly pro přípravek EVOTAZ provedeny. Jelikož EVOTAZ obsahuje atazanavir a kobicistat, při užívání přípravku EVOTAZ se mohou vyskytnout jakékoli interakce, které byly popsány u těchto léčivých látek.

Složitý nebo neznámý mechanismus lékových interakcí předem vylučuje extrapolaci lékových interakcí ritonaviru na určité lékové interakce kobicistatu. Doporučení vydaná pro souběžné užívání atazanaviru a jiných léčivých přípravků se tedy může lišit v závislosti na tom, zda atazanavir je potencován ritonavirem nebo kobicistatem. Zejména atazanavir potencovaný kobicistatem je citlivější na indukci CYP3A (viz bod 4.3 a tabulka interakcí). Opatření je také třeba během počáteční doby léčby, pokud se u látky optimalizující farmakokinetiku přechází z ritonaviru na kobicistat (viz bod 4.4).

#### Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici atazanaviru/kobicistatu

Atazanavir se metabolizuje v játrech prostřednictvím CYP3A4.

Kobicistat je substrátem pro CYP3A a v menší míře se metabolizuje prostřednictvím CYP2D6.

#### *Souběžné užívání je kontraindikováno*

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s léčivými přípravky, které jsou silnými induktory CYP3A (například karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) může vést ke snížení plazmatických koncentrací atazanaviru a/nebo kobicistatu, a tím

může vést ke ztrátě terapeutického účinku a možnému rozvoji rezistence na atazanavir (viz bod 4.3 a tabulka 1).

#### *Souběžné užívání se nedoporučuje*

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s léčivými přípravky obsahujícími ritonavir nebo kobicistat, které jsou silnými inhibitory CYP3A, může vést k další potenciaci a zvýšení plazmatické koncentrace atazanaviru.

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A, může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atazanaviru a/nebo kobicistatu. Příkladem jsou itrakonazol, ketokonazol a vorikonazol (seznam není omezen pouze na tyto látky) (viz tabulka 1).

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s léčivými přípravky, které jsou středně silnými až slabými induktory CYP3A, může vést ke snížení plazmatických koncentrací atazanaviru a/nebo kobicistatu, což vede ke ztrátě terapeutického účinku a možnému rozvoji rezistence na atazanavir. Mezi několik příkladů patří etravirin, nevirapin, efavirenz, flutikason a bosentan (jejich seznam není omezen pouze na tyto látky) (viz tabulka 1).

#### Léčivé přípravky, které mohou být atazanavirem/kobicistatem ovlivněny

Atazanavir je inhibitorem CYP3A4 a UGT1A1. Atazanavir je slabým až středně silným inhibitorem CYP2C8. Při pokusech *in vivo* se ukázalo, že atazanavir neindukuje svůj vlastní metabolismus ani nezvyšuje biotransformaci některých léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4.

Kobicistat je silným inhibitorem mechanismu působení CYP3A a slabým inhibitorem CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportéry P-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. U kobicistatu se nepředpokládá, že inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19. U kobicistatu se nepředpokládá, že indukuje CYP3A4 nebo P-gp. Na rozdíl od ritonaviru není kobicistat induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1.

#### *Souběžné užívání je kontraindikováno*

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s léčivými přípravky, které jsou substráty pro CYP3A a mají úzké terapeutické indexy a u kterých jsou zvýšené plazmatické koncentrace spojené se závažnými a/nebo život ohrožujícími příhodami, je kontraindikováno. Mezi tyto přípravky patří alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, kolchicin, dronedaron, námelové deriváty (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergotmetrin), lomitapid, lovastatin, perorálně podávaný midazolam, pimoqid, kvetiapin, chinidin, lurasidon, simvastatin, sildenafil (užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze), avanafil, systémově podávaný lidokain, tikagrelor, terfenadin a triazolam.

Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s přípravky obsahujícími grazoprevir, včetně fixní kombinace elbasviru/grazopreviru (používané k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C) je kontraindikováno z důvodu zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a elbasviru a možného zvýšeného rizika zvýšení hladin ALT spojených se zvýšenou koncentrací grazopreviru (viz bod 4.3 a tabulka 1). Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s fixní kombinací dávek glekapreviru/pibrentasviru je kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT v důsledku významného zvýšení plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3).

U léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 a/nebo UGT1A1, se při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ očekávají zvýšené plazmatické koncentrace. Souběžné podávání přípravku EVOTAZ u pacientů užívajících léčivé přípravky, které jsou substráty transportérů P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím současně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.4). Souběžné podávání s dabigatranem, substrátem P-gp, je kontraindikováno. Klinicky významné interakce mezi přípravkem EVOTAZ a substráty pro CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 nebo CYP2C19 se nepředpokládají.



## Tabulka interakcí

V tabulce 1 (viz níže) jsou uvedeny interakce přípravku EVOTAZ s jinými léčivými přípravky (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, žádná změna jako „↔“). Doporučení uvedená v tabulce 1 jsou založena buď na studiích lékových interakcí nepotencovaného atazanaviru, atazanaviru potencovaného ritonavirem a kobicistatu nebo na předpokládaných interakcích kvůli očekávanému rozsahu interakcí a potenciálu pro závažné nežádoucí účinky nebo ztrátu terapeutického účinku přípravku EVOTAZ. Pokud je dostupný 90% interval spolehlivosti (CI), je uvedený v kulatých závorkách. Není-li uvedeno jinak, studie uvedené v tabulce 1 byly prováděny se zdravými jedinci.

**Tabulka 1: Interakce mezi přípravkem EVOTAZ a jinými léčivými přípravky**

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>ANTIVIROTIKA PROTI-HCV</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednou denně)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  Koncentrace grazopreviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem značně zvýšeny.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno z důvodu očekávaného zvýšení plazmatických koncentrací grazopreviru a souvisejícímu potenciálnímu zvýšenému riziku zvýšení hladin ALT (viz bod 4.3).
<b>Elbasvir 50 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednou denně)	Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  Koncentrace elbasviru byly při souběžném podávání s atazanavirem/ritonavirem zvýšeny.	

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<p><b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg jednorázová dávka*</b> (atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg jednou denně)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Nedostatek farmakokinetických interakcí v rozmezí 70-143%</p> <p>Účinek na expozici atazanaviru a ritonaviru nebyl studován. Předpokládá se: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Mechanismus interakce mezi kombinacemi atazanavir/ritonavir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir spočívá v inhibici OATP1B, Pgp a CYP3A.</p>	<p>U souběžného podávání přípravku EVOTAZ s přípravky obsahujícími voxilaprevir lze očekávat zvýšené koncentrace voxilapreviru. Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s režimy obsahujícími voxilaprevir se nedoporučuje.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<p><b>Glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg s ritonavirem 100 mg jednou denně*)</p>	<p>Glekaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)  Glekaprevir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%)  Glekaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)  Pibrentasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%)  Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%)  Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔ 0% (↓10% ↑10%)  Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑16% (↑7% ↑25%)</p> <p>* Je popsán účinek atazanaviru a ritonaviru na první dávku glekapreviru a pibrentasviru.</p>	<p>Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s glekaprevirem/pibrentasvirem kontraindikováno z důvodu možného rizika zvýšení hladin ALT spojených s významným zvýšením plazmatických koncentrací glekapreviru a pibrentasviru (viz bod 4.3)</p>
<b>ANTIRETROVIROTIKA</b>		
<i>Inhibitory proteázy:</i> EVOTAZ se v kombinaci s jinými inhibitory proteázy nedoporučuje, protože souběžné podávání pravděpodobně neposkytuje dostatečnou expozici inhibitoru proteázy.		
<b>Indinavir</b>	Indinavir je spojený s nepřímou (nekonjugovanou) hyperbilirubinemií v důsledku inhibice UGT.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a indinaviru se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<i>Inhibitory nukleosid/nukleotid reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
<p><b>Lamivudin 150 mg dvakrát denně + zidovudin 300 mg dvakrát denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)</p>	Při souběžném podávání s atazanavirem nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace lamivudinu a zidovudinu.	Na základě těchto údajů a proto, že u kobicistatu se nepředpokládá významný vliv na farmakokinetiku NRTI, by souběžné podávání přípravku EVOTAZ s těmito přípravky nemělo významně změnit expozici souběžně podávaných léčivých přípravků.

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<p><b>Didanosin (pufrované tablety) 200 mg/stavudin 40 mg, oba v jednotlivé dávce</b> (atazanavir 400 mg, jednotlivá dávka)</p>	<p>Atazanavir, souběžné podání s ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, dávkovaný 1 h po ddI+d4T (nalačno) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Koncentrace atazanaviru byly velmi sníženy, když byl podáván souběžně s didanosinem (pufrované tablety) a stavudinem.</p> <p>Mechanismem interakce je snížená rozpustnost atazanaviru při zvýšeném pH vzhledem k přítomnosti antacid v pufrovaných tabletách didanosinu.</p> <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace didanosinu a stavudin.</p>	<p>Didanosin má být podán nalačno 2 hodiny po podání přípravku EVOTAZ, který se užívá s jídlem. Nepředpokládá se, že by souběžné podávání přípravku EVOTAZ a stavudin významně měnilo expozici stavudin.</p>
<p><b>Didanosin (enterosolventní potahované tablety) 400 mg jednorázová dávka</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)</p>	<p>Didanosin (s jídlem) Didanosin AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Didanosin C<sub>max</sub> ↓36% (↓45% ↓26%) Didanosin C<sub>min</sub> ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru, když byl podáván s didanosinem v enterosolventních tabletách, ale podání s jídlem snížilo koncentrace didanosinu.</p>	

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<p><b>Tenofovir-disoproxil fumarát (tenofovir DF) 300 mg jednou denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)</p> <p>300 mg tenofovir-disoproxil-fumarátu odpovídá 245 mg tenofovir-disoproxilu.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓21% (↓27% ↓14%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C<sub>max</sub>: ↑14% (↑8% ↑20%) C<sub>min</sub>: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Při souběžném podávání tenofoviru DF s kobicistatem se předpokládá zvýšení plazmatické koncentrace tenofoviru.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑23% C<sub>min</sub>: ↑55%</p> <p>Mechanismus interakce mezi atazanavirem a tenofovirem DF není známý.</p>	<p>Tenofovir DF může pravděpodobně snižovat AUC a C<sub>min</sub> atazanaviru. Při souběžném podávání tenofoviru DF se doporučuje, aby EVOTAZ a tenofovir DF 300 mg byly užívány s jídlem. Atazanavir zvyšuje koncentrace tenofoviru. Vyšší koncentrace by mohly potencovat nežádoucí účinky spojené s tenofovirem včetně renálních poruch. U pacientů na tenofovir-disoproxilu mají být sledovány nežádoucí účinky spojené s tenofovirem.</p>
<p><b>Tenofovir-alafenamid 10 mg jednou denně/emtricitabin 200 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně)</p>	<p>Tenofovir-alafenamid AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C<sub>max</sub> ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Tenofovir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C<sub>max</sub> ↑216% (↑200% ↑233%) C<sub>min</sub> ↑273% (↑254% ↑293%)</p>	<p>Při souběžném podávání tenofovir-alafenamidu/emtricitabinu a přípravku EVOTAZ se doporučuje dávkování tenofovir-alafenamidu/emtricitabinu 10/200 mg jednou denně.</p>
<p><b>Tenofovir-alafenamid 10 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně)</p>	<p>Kobicistat: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C<sub>max</sub> ↓4% (↓8% ↔0%) C<sub>min</sub> ↑35% (↑21% ↑51%)</p> <p>Při souběžném podávání tenofovir-alafenamidu s kobicistatem se předpokládá zvýšení plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu a tenofoviru.</p> <p>Atazanavir AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C<sub>max</sub> ↓2% (↓4% ↑2%) C<sub>min</sub> ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a tenofovir-alafenamidu 25 mg k léčbě infekce HBV se nedoporučuje.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg jednou denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)	Atazanavir Atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓59% (↓77% ↓49%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓93% (↓95% ↓90%)	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s efavirenzem se nedoporučuje. Efavirenz snižuje koncentrace atazanaviru a předpokládá se, že snižuje plazmatické koncentrace kobicistatu. To může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku EVOTAZ a rozvoji rezistence na atazanavir (viz bod 4.4).
<b>Efavirenz 600 mg jednorázová dávka</b> (kobicistat 150 mg jednou denně)	Efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C <sub>max</sub> : ↓13% (↓20% ↓6%) C <sub>min</sub> : Nestanoveno  Mechanismus interakce mezi efavirenzem a atazanavirem nebo efavirenzem a kobicistatem je indukce CYP3A4 efavirenzem.	
<b>Etravirin</b>	Při souběžném podávání etravirinu a přípravku EVOTAZ se předpokládá snížení plazmatických koncentrací atazanaviru a kobicistatu.  Mechanismus interakce spočívá v indukci CYP3A4 etravirinem.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s etravirinem se nedoporučuje, protože může vést ke ztrátě terapeutického účinku a rozvoji rezistence na atazanavir.

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<p><b>Nevirapin 200 mg dvakrát denně</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně)</p> <p>Studie provedená s pacienty infikovanými HIV</p>	<p>Nevirapin AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Nevirapin C<sub>max</sub> ↑17% (↑9% ↑25%) Nevirapin C<sub>min</sub> ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓28% (↓40% ↓14%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>U souběžného podávání nevirapinu a kobicistatu se předpokládá snížení plazmatických koncentrací kobicistatu, zatímco plazmatické koncentrace nevirapinu mohou být zvýšeny.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v indukci CYP3A4 nevirapinem a inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	<p>Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a nevirapinu se nedoporučuje a může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku EVOTAZ a rozvoji rezistence na atazanavir.</p> <p>U souběžného podávání nevirapinu a přípravku EVOTAZ se předpokládá zvýšení plazmatických koncentrací nevirapinu, což může zvyšovat riziko toxicity spojené s nevirapinem (viz bod 4.4).</p>
<p><b>Rilpivirin</b></p>	<p>Předpokládá se, že EVOTAZ zvyšuje plazmatické koncentrace rilpivirinu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A.</p>	<p>Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a rilpivirinu může být použito bez úpravy dávkování, protože předpokládané zvýšení koncentrací rilpivirinu se nepovažuje za klinicky relevantní.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<i>Inhibitory integrázy</i>		
<b>Dolutegravir</b>	<p>Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ se předpokládá zvýšení plazmatických koncentrací dolutegraviru v plazmě. U dolutegraviru se nepředpokládá, že ovlivňuje farmakokinetiku přípravku EVOTAZ.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici UGT1A1 atazanavirem.</p>	Přípravek EVOTAZ a dolutegravir mohou být užívány bez úpravy dávkování.
<b>Raltegravir 400 mg dvakrát denně</b> (atazanavir 400 mg)	<p>Raltegravir AUC ↑72% Raltegravir C<sub>max</sub> ↑53% Raltegravir C<sub>12hr</sub> ↑95%</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici UGT1A1 atazanavirem.</p>	Pokud se raltegravir užívá současně s přípravkem EVOTAZ, není nutná úprava dávkování.
<i>Antagonisté CCR5</i>		
<b>Maravirok</b>	<p>Maravirok je substrátem pro CYP3A a jeho plazmatická koncentrace se při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP3A zvyšuje.</p> <p>U maraviroku se nepředpokládá, že má vliv na koncentrace atazanaviru a kobicistatu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	Při souběžném podávání maraviroku a přípravku EVOTAZ má pacient užívat 150 mg maraviroku dvakrát denně. Podrobnější informace jsou v souhrnu údajů o přípravku pro maravirok.



Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<p><b>Klarithromycin 500 mg dvakrát denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)</p>	<p>Klarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  Klarithromycin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)  Klarithromycin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH klarithromycin  14-OH klarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH klarithromycin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH klarithromycin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klarithromycin může zvyšovat koncentrace atazanaviru a kobicistatu. Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ se předpokládá zvýšení expozice klarithromycinu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a/nebo kobicistatem a klarithromycinem.</p>	<p>Má být zváženo podávání jiných antibiotik.</p>
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
<p><b>Metformin</b></p>	<p>Kobicistat reverzibilně inhibuje MATE1 a při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace metforminu.</p>	<p>U pacientů na přípravku EVOTAZ se doporučuje pečlivé sledování a úprava dávkování metforminu.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<b>Ketokonazol 200 mg jednou denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)	Významný vliv na koncentrace atazanaviru nebyl pozorován.	Je třeba opatrnosti. Pro souběžné podávání přípravku EVOTAZ buď s ketokonazolem nebo itrakonazolem nejsou konkrétní doporučení týkající se dávkování k dispozici. Pokud je souběžné užívání nutné, denní dávka ketokonazolu nebo itrakonazolu nemá překročit 200 mg.
<b>Itrakonazol</b>	Podobně jako itrakonazol je ketokonazol silným inhibítoem a také substrátem CYP3A4.  Při souběžném podávání ketokonazolu nebo itrakonazolu s přípravkem EVOTAZ mohou být koncentrace ketokonazolu, itrakonazolu a/nebo kobicistatu zvýšeny.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem, kobicistatem a ketokonazolem nebo itrakonazolem.	
<b>Vorikonazol</b>	Účinky nejsou známy	Vorikonazol nesmí být podáván společně s přípravkem EVOTAZ, pokud zhodnocení poměru prospěch/riziko neopravňuje k použití vorikonazolu (viz bod 4.4). Při souběžném užívání s přípravkem EVOTAZ může být nutné klinické sledování.
<b>Flukonazol 200 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně)	Koncentrace atazanaviru a flukonazolu nebyly významně změněny, když byl atazanavir/ritonavir podáván současně s flukonazolem.  Při souběžném podávání s kobicistatem může být koncentrace flukonazolu zvýšena.	Při souběžném užívání s přípravkem EVOTAZ se doporučuje klinické sledování.

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>ANTIURATIKA</b>		
<b>Kolchicin</b>	<p>Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny plazmatické koncentrace kolchicinu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	<p>EVOTAZ nesmí být současně podáván s kolchicinem pacientům s poruchou funkce jater nebo ledvin.</p> <p><b>Doporučené dávkování kolchicinu podávaného s přípravkem EVOTAZ u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater:</b> u pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, u kterých je požadována léčba přípravkem EVOTAZ, je doporučeno snížení dávky či přerušení podávání kolchicinu.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY</b>		
<b>Rifabutin 150 mg dvakrát týdně</b> (atazanavir 300 mg a ritonavir 100 mg jednou denně)	Rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* Rifabutin C <sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%)* Rifabutin C <sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%)*  25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-desacetyl-rifabutin C <sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-desacetyl-rifabutin C <sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%)*  * v porovnání se samotným rifabutinem v dávce 150 mg jednou denně. Hodnota AUC celkového rifabutinu a 25-O-desacetyl-rifabutinu ↑119% (↑78% ↑169%).	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a rifabutinu se nedoporučuje. Pokud je nutná kombinace, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3krát týdně v určené dny (například pondělí-středa-pátek). Kvůli očekávanému zvýšení expozice rifabutinu je potřebné zvýšené sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem včetně neutropenie a uveitidy. Další snížení dávky rifabutinu na 150 mg dvakrát týdně ve stanovené dny se doporučuje u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg 3x týdně. Je nutné pamatovat na to, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí zabezpečit optimální expozici rifabutinu, a může tak vést k riziku rezistence na rifampicin a k selhání léčby. Je nutné vzít v úvahu oficiální pokyny pro příslušnou léčbu tuberkulózy u pacientů s infekcí HIV.
<b>Rifabutin 150 mg obden/elvitegravir 150 mg jednou denně/kobicistat 150 mg jednou denně</b>	Kobicistat: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓66%  Rifabutin: AUC: ↔8% C <sub>max</sub> : ↔9% C <sub>min</sub> : ↔6%  25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑525% C <sub>max</sub> : ↑384% C <sub>min</sub> : ↑394%  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	
<b>Rifampicin 600 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně)	Rifampicin je silný induktor CYP3A4, který způsobuje 72% snížení hodnoty AUC atazanaviru, což může vést k virologickému selhání a vzniku rezistence.  Mechanismus interakce spočívá v indukci CYP3A4 rifampicinem.	Rifampicin podstatně snižuje plazmatické koncentrace atazanaviru, což může vést ke ztrátě terapeutického účinku přípravku EVOTAZ a k rozvoji rezistence na atazanavir. Kombinace rifampicinu a přípravku EVOTAZ je kontraindikovaná (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>PŘÍPRAVKY SNIŽUJÍCÍ KYSELOST</b>		
<i>Antagonisté H<sub>2</sub>-receptorů</i>		
<b>Bez tenofoviru</b>		
<b>Famotidin 20 mg dvakrát denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg jednou denně) u pacientů infikovaných HIV	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	<b>U pacientů, kteří neužívají tenofovir</b> , má být přípravek EVOTAZ podáván jednou denně s jídlem současně s dávkou antagonisty H <sub>2</sub> -receptoru a/nebo alespoň 10 hodin poté. Dávka antagonisty H <sub>2</sub> -receptoru nemá překročit dávku srovnatelnou s famotidinem 20 mg dvakrát denně.
<b>S tenofovirem DF 300 mg jednou denně</b>		
<b>Famotidin 20 mg dvakrát denně</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg jednou denně, souběžné podání)	Atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓9% (↓16% ↓1%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓31% ↓6%)  Mechanismus interakce spočívá ve snížení rozpustnosti atazanaviru při zvýšení pH v žaludku H <sub>2</sub> blokátory.	<b>U pacientů, kteří užívají tenofovir DF</b> , se nedoporučuje současně podávat EVOTAZ s antagonistou H <sub>2</sub> -receptorů.
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
<b>Omeprazol 40 mg jednou denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně, 2 hodiny po omeprazolu)	Atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓96% (↓96% ↓95%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓95% (↓97% ↓93%)	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje.
<b>Omeprazol 40 mg jednou denně</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně, 2 hodiny po omeprazolu)	Atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓68%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓78% (↓81% ↓74%)	
<b>Omeprazol 20 mg jednou denně dopoledne</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně odpoledne, 12 hodin po omeprazolu)	Atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓39% (↓64% ↓19%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓46% (↓59% ↓29%)  Mechanismus interakce spočívá ve snížení rozpustnosti atazanaviru při zvýšení pH v žaludku inhibitory protonové pumpy.	

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<i>Antacida</i>		
<b>Antacida a léčivé přípravky obsahující pufrý</b>	Snížené plazmatické koncentrace atazanaviru mohou být důsledkem zvýšeného pH v žaludku, pokud se antacida, včetně pufrovaných léčivých přípravků, podávají s přípravkem EVOTAZ.	EVOTAZ má být podáván 2 hodiny před nebo 1 hodinu po podání antacid nebo pufrovaných léčivých přípravků.
<b>ANTAGONISTÉ ALFA 1-ADRENORECEPTORU</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Možnost zvýšených koncentrací alfuzosinu může způsobit hypotenzi.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s alfuzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>		
<b>Dabigatran</b>	Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může zvyšovat plazmatické koncentrace dabigatranu s podobnými účinky jako jsou pozorovány u ostatních silných inhibitorů P-gp.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici P-gp kobicistatem.	Souběžné podávání přípravku EVOATAZ s dabigatranem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>Warfarin</b>	Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může zvyšovat plazmatické koncentrace warfarinu.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vyvolat závažné a/nebo život ohrožující krvácení vlivem zvýšené expozici warfarinu, které nebylo studováno. Doporučuje se sledování hodnoty INR.
<b>Apixaban Edoxaban Rivaroxaban</b>	Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím přímých perorálních antikoagulancí, a to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 a/nebo P-gp kobicistatem.	Nedoporučuje se souběžné podávání přípravku EVOTAZ a apixabanu, edoxabanu či rivaroxabanu.

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>ANTIAGREGANCIA</b>		
<b>Tikagrelor</b>	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a tikagreloru může zvýšit koncentrace antiagregancia.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A a/nebo P-gp atazanavirem a kobicistatem.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s tikagrelorem je kontraindikováno.  Doporučuje se použití jiného antiagregancia, které není ovlivněno inhibicí nebo indukci CYP (např. prasugrelu) (viz bod 4.3).
<b>Klopidogrel</b>	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a klopidogrelu může vést k potenciálnímu snížení antiagregační aktivity klopidogrelu.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a/nebo kobicistatem.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s klopidogrelem se nedoporučuje.  Doporučuje se použití jiného antiagregancia, které není ovlivněno inhibicí nebo indukci CYP (např. prasugrelu).
<b>Prasugrel</b>	Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a/nebo kobicistatem. Očekává se, že antiagregační aktivita bude dostatečná.	Není nutná úprava dávkování prasugrelu.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
<b>Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin</b>	U těchto antiepileptik se předpokládá snížení plazmatických koncentrací atazanaviru a/nebo kobicistatu.  Mechanismus interakce spočívá v indukci CYP3A antiepileptiky.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a těchto antiepileptik je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>ANTIISTAMINIKA</b>		
<b>Astemizol Terfenadin</b>	EVOTAZ nesmí být používán v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substrátem CYP3A4 a mají úzký terapeutický index.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s astemizolem a terfenadinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>CYTOSTATIKA A IMUNOSUPRESIVA</b>		
<i>Antineoplastika</i>		
<b>Irinotekan</b>	Atazanavir inhibuje UGT a může interferovat s metabolismem irinotekanu, což vede ke zvýšené toxicitě irinotekanu.	Pokud je EVOTAZ podáván současně s irinotekanem, pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům irinotekanu.

<b>Léčivé přípravky podle terapeutické indikace</b>	<b>Interakce</b>	<b>Doporučení při souběžném podávání</b>
<b>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto léčivých přípravků.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 kobicistatem.	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto léčivých přípravků, což může vést ke zvýšení nežádoucích příhod, které se obvykle u těchto protinádorových léčivých přípravků vyskytují.
<i>Imunosupresiva</i>		
<b>Ciklosporin Takrolimus Sirolimus</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto imunosupresiv.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ se doporučuje častější sledování terapeutické koncentrace imunosupresiv.
<b>ANTIPSYCHOTIKA</b>		
<b>Pimozid Kvetiapin Lurasidon</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto léčivých přípravků.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Kombinace pimozidu, kvetiapinu nebo lurasidonu a přípravku EVOTAZ je kontraindikována (viz bod 4.3).



Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>KARDIOVASKULÁRNÍ LÉKY</b>		
<i>Antiarytmika</i>		
<b>Disopyramid Flekainid Mexiletin Propafenon</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto antiarytmik.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ může vyvolat závažné a/nebo život ohrožující nežádoucí účinky. Pokud jsou tyto léky současně užívány s přípravkem EVOTAZ, je třeba opatrnosti a doporučuje se sledování terapeutických koncentrací těchto léčivých přípravků
<b>Amiodaron Dronedaron Chinidin Systémový lidokain</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto antiarytmik.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Amiodaron, dronedaron, chinidin a systémově podávaný lidokain mají úzké terapeutické okno a jsou kontraindikovány kvůli potenciální inhibici CYP3A přípravkem EVOTAZ (viz bod 4.3).
<b>Digoxin (0,5 mg jednotlivá dávka)/kobicistat (150 mg opakované dávky)</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ může být zvýšena koncentrace digoxinu.  Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑41% C <sub>min</sub> : nebylo stanoveno  Mechanismus interakce spočívá v inhibici P-gp kobicistatem.	Při souběžném podávání s kobicistatem se zvyšuje maximální koncentrace digoxinu. Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ je třeba titrovat dávku digoxinu a monitorovat koncentrace digoxinu. Nejprve má být předepsána nejnižší dávka digoxinu.
<i>Antihypertenziva</i>		
<b>Metoprolol Timolol</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace betablokátorů.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP2D6 kobicistatem.	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ se doporučuje klinické sledování a může být nutná úprava dávky betablokátoru.

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<i>Blokátory kalciového kanálu</i>		
<b>Bepridil</b>	EVOTAZ nesmí být používán v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index.	Souběžné podávání s bepridilem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg jednou denně</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Desacetyl-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Desacetyl-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Nebyl pozorován žádný významný vliv na koncentrace atazanaviru. Ve srovnání s podáním samotného atazanaviru došlo k prodloužení maximálního PR intervalu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	Při souběžném podávání diltiazemu s atazanavirem, složkou přípravku EVOTAZ, se zvyšuje expozice diltiazemu a jeho metabolitu, desacetyldiltiazemu. Má být zváženo počáteční snížení dávky diltiazemu o 50% a doporučuje se sledování elektrokardiogramu.
<b>Amlodipin Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil</b>	<p>Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto blokátorů kalciových kanálů.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	<p>Je třeba opatrnosti. Má být zváženo titrování dávky blokátorů kalciových kanálů. Doporučuje se sledování elektrokardiogramu.</p> <p>Při souběžném podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem EVOTAZ se doporučuje klinické sledování terapeutického účinku a nežádoucích účinků.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<i>Antagonisté endotelinových receptorů</i>		
<b>Bosentan</b>	<p>Souběžné podávání bosentanu s kobicistatem může vést ke snížení plazmatických koncentrací kobicistatu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v indukci CYP3A4 bosentanem.</p>	<p>V důsledku snížení plazmatických koncentrací kobicistatu může dojít ke snížení plazmatických koncentrací atazanaviru, což může mít za následek ztrátu terapeutického účinku a rozvoj rezistence.</p> <p>Souběžné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p>
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
<b>Dexamethason a jiné kortikosteroidy metabolizované CYP3A</b>	<p>Souběžné podávání s dexamethasonem nebo jinými kortikosteroidy (všechny cesty podání), které indukují CYP3A, může mít za následek ztrátu terapeutického účinku přípravku EVOTAZ a rozvoj rezistence na atazanavir.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v indukci CYP3A4 dexamethasonem a inhibici CYP3A4 atazanavirem a/nebo kobicistatem.</p>	<p>Souběžné podávání s kortikosteroidy, které jsou metabolizovány CYP3A, zejména při dlouhodobém používání, může zvýšit riziko rozvoje systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Je potřeba zvážit potenciální přínos léčby oproti riziku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů.</p> <p>V případě souběžného podávání s kožním podáváním kortikosteroidů, které jsou citlivé na inhibici CYP3A4, nahlédněte do souhrnu údajů o přípravku daného kortikosteroidu, kde naleznete informace o stavech nebo použitích, které zvyšují jeho systémovou absorpci.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<p><b>Kortikosteroidy jsou primárně metabolizovány CYP3A</b> (včetně betamethasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu).</p>	<p>Interakce s jakoukoliv složkou přípravku EVOTAZ nebyla zkoumána.</p> <p>Plazmatické koncentrace těchto léčivých přípravků mohou být zvýšené při souběžném podávání přípravku EVOTAZ, což má za následek snížení sérových koncentrací hydrokortisonu.</p>	<p>Souběžné užívání přípravku EVOTAZ a kortikosteroidů, které jsou metabolizovány CYP3A (např. flutikason-propionátu nebo jiných kortikosteroidů pro intranazální nebo inhalační podání) může zvýšit riziko rozvoje systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese.</p> <p>Souběžné podávání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů. Má se zvážit používání alternativních kortikosteroidů, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklomethasonu pro intranazální nebo inhalační podání, a to zejména při dlouhodobém používání.</p>
<b>ANTIDEPRESIVA</b>		
<i>Jiná antidepresiva</i>		
<p><b>Trazodon</b></p>	<p>Při souběžném užívání s přípravkem EVOTAZ se mohou zvýšit plazmatické koncentrace trazodonu.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	<p>Při souběžném podávání trazodonu s přípravkem EVOTAZ má být tato kombinace použita s opatrností a má být zvážena nižší dávka trazodonu.</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>EREKTILNÍ DYSFUNKCE</b>		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Tadalafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Avanafil</b></p>	<p>Sildenafil, tadalafil a vardenafil jsou metabolizovány CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vést ke zvýšeným koncentracím inhibitorů PDE5 a ke zvýšení nežádoucích účinků PDE5 včetně hypotenze, vizuálních změn a priapismu.</p> <p>Mechanismus této interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	<p>Pacienty je třeba na tyto možné nežádoucí účinky upozornit, pokud užívají inhibitory PDE5 s přípravkem EVOTAZ kvůli poruchám erekce (viz bod 4.4).</p> <p>Při léčbě erektilní dysfunkce se doporučuje, aby při souběžném užívání s přípravkem EVOTAZ byl sildenafil podáván s opatrností ve snížené dávce 25 mg každých 48 hodin; tadalafil má být užíván s opatrností ve snížené dávce 10 mg každých 72 hodin; vardenafil má být užíván s opatrností ve snížené dávce nepřekračující 2,5 mg každých 72 hodin.</p> <p>Zvýšené sledování nežádoucích účinků.</p> <p>Kombinace avanafilu a přípravku EVOTAZ je kontraindikována (viz bod 4.3).</p> <p>Pro další informace týkající se souběžného podávání přípravku EVOTAZ a se sildenafilem viz také část PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE v této tabulce.</p>
<b>ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY</b>		
<p><b>Třezalka tečkovaná</b> <i>(Hypericum perforatum)</i></p>	<p>Souběžné užívání třezalky tečkované a přípravku EVOTAZ může vést k výraznému snížení plazmatických hladin atazanaviru. Tento účinek může být způsoben indukci CYP3A4. Je zde riziko ztráty léčebného efektu a vzniku rezistence na atazanavir (viz bod 4.3).</p>	<p>Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCE</b>		
<b>Progestin/estrogen</b>	<p>Pokud se kombinovaná perorální antikoncepce podává současně s atazanavirem, zvyšují se koncentrace ethinyl estradiolu a norethindronu. Mechanismus interakce spočívá v inhibici metabolismu atazanavirem.</p> <p>Účinky souběžného podávání přípravku EVOTAZ na progestin a estrogen nejsou známy.</p>	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a hormonální antikoncepce má být vyloučeno. Doporučuje se zvážit jinou (nehormonální) spolehlivou metodu antikoncepce.
<b>Drospirenon/ethinylestradiol 3 mg/0,02 mg jednorázová dávka</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně)	<p>Drospirenon AUC: ↑ 130% Drospirenon C<sub>max</sub>: ↔ Drospirenon C<sub>min</sub>: Nestanoveno</p> <p>Ethinylestradiol AUC: ↔ Ethinylestradiol C<sub>max</sub>: ↔ Ethinylestradiol C<sub>min</sub>: Nestanoveno</p>	Plazmatické koncentrace drospirenonu se zvyšují po souběžném podávání kombinace drospirenon/ethinylestradiol s atazanavirem/kobicistatem. Pokud se drospirenon/ethinylestradiol podávají souběžně s atazanavirem/kobicistatem, doporučuje se klinické sledování kvůli možnému vzniku hyperkalemie.
<b>LÉKY UPRAVUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ</b>		
Lomitapid	<p>Souběžné podávání lomitapidu s jakoukoliv složkou přípravku EVOTAZ nebylo studováno.</p> <p>Lomitapid je svým metabolismem vysoce závislý na CYP3A4 a současné podávání s přípravkem EVOTAZ může vést ke zvýšeným koncentracím lomitapidu.</p>	<p>Existuje potenciální riziko výrazně zvýšených hladin aminotransferáz a hepatotoxicity spojených se zvýšenými plazmatickými koncentracemi lomitapidu.</p> <p>Souběžné podávání přípravku EVOTAZ s lomitapidem je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<i>Inhibitory HMG-CoA reduktázy</i>		
<b>Simvastatin</b> <b>Lovastatin</b>	Simvastatin a lovastatin jsou z hlediska svého metabolismu vysoce závislé na CYP3A4 a souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vést ke zvýšení koncentrací.	Souběžné podávání simvastatinu nebo lovastatinu a přípravku EVOTAZ je kontraindikováno kvůli zvýšenému riziku myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3).
<b>Atorvastatin 10 mg jednorázová dávka</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně)	Atorvastatin AUC: ↑ 822% Atorvastatin C <sub>max</sub> : ↑ 1785% Atorvastatin C <sub>min</sub> : Nestanoveno  <i>Atazanavir AUC ↓5%</i> <i>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓7%</i> <i>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓10%</i>	Pokud se souběžně podává s atazanavirem/kobicistatem, plazmatické koncentrace atorvastatinu jsou zvýšené.  Souběžné podávání atorvastatinu a přípravku EVOTAZ se nedoporučuje.
<b>Pravastatin</b> <b>Fluvastatin</b> <b>Pitavastatin</b>	Ačkoli to nebylo sledováno, při souběžném podávání inhibitorů proteáz je možná zvýšená expozice pravastatinu nebo fluvastatinu. Pravastatin není metabolizován prostřednictvím CYP3A4. Fluvastatin je částečně metabolizován prostřednictvím CYP2C9.  Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny plazmatické koncentrace pitavastatinu.	Je třeba opatrnosti.
<b>Rosuvastatin (10 mg jednorázová dávka)</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s kobicistatem 150 mg jednou denně)	Rosuvastatin AUC: ↑ 242% Rosuvastatin C <sub>max</sub> : ↑ 958% Rosuvastatin C <sub>min</sub> : Nestanoveno  <i>Atazanavir AUC: ↔</i> <i>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔</i> <i>Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑ 6%</i>	Pokud se souběžně podává s atazanavirem/kobicistatem, plazmatické koncentrace rosuvastatinu jsou zvýšené.  Pokud je souběžné podávání nezbytné, nepřekračujte dávku rosuvastatinu 10 mg denně a kvůli bezpečnosti (např. výskyt myopatie) se doporučuje klinické sledování.

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>INHALAČNÍ BETA AGONISTÉ</b>		
<b>Salmeterol</b>	Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vyvolat zvýšení koncentrací salmeterolu a zvýšit nežádoucí účinky spojené s užíváním salmeterolu.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.	Souběžné podávání salmeterolu s přípravkem EVOTAZ se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>NÁMELOVÉ ALKALOIDY</b>		
<b>Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergometrin</b>	EVOTAZ se nesmí užívat v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substrátem CYP3A4 a mají úzké terapeutické okno.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a těchto námelových alkaloidů je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<b>NEUROLEPTIKA</b>		
<b>Perfenazin Risperidon Thioridazin</b>	Souběžné podávání neuroleptik s přípravkem EVOTAZ může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací neuroleptik.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 a/nebo CYP2D6 atazanavirem a/nebo kobicistatem.	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ může být nutné snížení dávký neuroleptik metabolizovaných prostřednictvím CYP3A nebo CYP2D6.
<b>OPIOIDY</b>		
<b>Buprenorfin, jednou denně, stabilní udržovací dávka</b> (atazanavir 300 mg jednou denně s ritonavirem 100 mg jednou denně)	Buprenorfin AUC ↑67% Buprenorfin C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfin C <sub>min</sub> ↑69%  Norbuprenorfin AUC ↑105% Norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↑101%  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 a UGT1A1 atazanavirem.  Koncentrace atazanaviru nebyly významně ovlivněny.	Při souběžném podávání je třeba klinické sledování sedace a účinku na kognitivní funkce. Může být zváženo snížení dávky buprenorfinu.



<b>Léčivé přípravky podle terapeutické indikace</b>	<b>Interakce</b>	<b>Doporučení při souběžném podávání</b>
<b>Buprenorfin/naloxon v kombinaci s kobicistatem</b>	<p>Buprenorfin AUC: ↑35%  Buprenorfin C<sub>max</sub>: ↔66%  Buprenorfin C<sub>min</sub>: ↑66%</p> <p>Naloxon AUC: ↓28%  Naloxon C<sub>max</sub>: ↓28%</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 kobicistatem.</p>	
<b>Methadon, stabilní udržovací dávka</b> (atazanavir 400 mg jednou denně)	<p>Při souběžném podávání s atazanavirem nebyl pozorován významný vliv na koncentrace methadonu. Jelikož se prokázalo, že při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ nemá kobicistat významný vliv na koncentrace methadonu, nepředpokládají se žádné interakce.</p>	<p>Při souběžném podávání methadonu s přípravkem EVOTAZ není třeba úprava dávkování.</p>
<b>PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE</b>		
<i>Inhibitory PDE5</i>		
<b>Sildenafil</b>	<p>Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vést ke zvýšení koncentrace inhibitoru PDE5 a zvýšenému výskytu nežádoucích účinků spojených s užíváním inhibitorů PDE5.</p> <p>Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 atazanavirem a kobicistatem.</p>	<p>Bezpečná a účinná dávka v kombinaci s přípravkem EVOTAZ nebyla pro sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze stanovena. Souběžné podávání sildenafilu užívaného k léčbě plicní arteriální hypertenze je kontraindikováno (viz bod 4.3).</p>

Léčivé přípravky podle terapeutické indikace	Interakce	Doporučení při souběžném podávání
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam a triazolam se extenzivně metabolizují prostřednictvím CYP3A4. Souběžné podávání s přípravkem EVOTAZ může vést k významnému zvýšení koncentrace těchto benzodiazepinů. Na základě údajů o jiných inhibitech CYP3A4 se předpokládá výrazné zvýšení plazmatických koncentrací midazolamu, pokud je midazolam podáván perorálně. Údaje získané ze souběžného podávání parenterálně podávaného midazolamu a jiných inhibitorů proteáz naznačují možné 3-4násobné zvýšení plazmatických hladin midazolamu.	EVOTAZ se nemá podávat současně s triazolamem nebo s perorálně podávaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při souběžném podávání přípravku EVOTAZ a parenterálního midazolamu je třeba opatrnosti. Pokud je EVOTAZ podáván současně s parenterálním midazolamem, má tomu tak být na jednotkách intenzivní péče nebo podobných odděleních, která umožňují pečlivé klinické monitorování a odpovídající lékařský zásah v případě respirační deprese a/nebo prodloužené sedace. Má se zvážit úprava dávky midazolamu, zejména pokud se podává více než jednorázová dávka midazolamu.
<b>Buspiron</b> <b>Klorazepát</b> <b>Diazepam</b> <b>Estazolam</b> <b>Flurazepam</b> <b>Zolpidem</b>	Při souběžném podávání s přípravkem EVOTAZ mohou být zvýšeny koncentrace těchto sedativ/hypnotik.  Mechanismus interakce spočívá v inhibici CYP3A4 kobicistatem.	U těchto sedativ/hypnotik může být třeba úprava dávkování a doporučuje se sledování koncentrace.
<b>PROKINETIKA</b>		
<b>Cisaprid</b>	EVOTAZ nesmí být užíván v kombinaci s léčivými přípravky, které jsou substráty CYP3A4 a mají úzký terapeutický index.	Souběžné podávání přípravku EVOTAZ a cisapridu je kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Pediatrická populace

Interakce byly studovány pouze u dospělých.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Přípravek EVOTAZ se nedoporučuje podávat těhotným pacientkám, ani se nemá léčba tímto přípravkem u těhotných pacientek zahajovat; doporučuje se alternativní léčebný režim (viz body 4.2 a 4.4). To je dáno podstatně nižšími expozicemi kobicistatu a následně nižšími expozicemi současně podávaných antiretrovirotik, včetně atazanaviru, a to během druhého a třetího trimestru ve srovnání s dobou poporodní.

Studie na zvířatech s přípravkem EVOTAZ nejsou dostatečné, pokud jde o reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

### Kojení

V mateřském mléce byla zjištěna přítomnost atazanaviru, léčivé látky přípravku EVOTAZ. Není známo, zda se kobicistat/metabolity vylučují do mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly vylučování kobicistatu/metabolitů do mateřského mléka. Jak kvůli potenciálu pro přenos HIV, tak kvůli potenciálu pro závažné nežádoucí účinky u kojených dětí mají být ženy poučeny, aby nekojily, pokud užívají přípravek EVOTAZ.

### Fertilita

Účinky přípravku EVOTAZ na fertilitu u lidí nebyly studovány. V neklinické studii fertility a časného embryonálního vývoje potkanů atazanavir změnil cyklus říje bez vlivu na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3). Údaje týkající se účinku kobicistatu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neindikují škodlivé účinky kobicistatu na fertilitu.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

EVOTAZ má malý vliv na schopnost řídit nebo ovládat stroje. V průběhu léčby, jejíž součástí jsou atazanavir a kobicistat, se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Celkový profil bezpečnosti přípravku EVOTAZ je založený na dostupných údajích z klinických studií provedených s atazanavirem, atazanavirem potencovaným buď kobicistatem nebo ritonavirem a na postmarketingových údajích.

Jelikož EVOTAZ obsahuje atazanavir a kobicistat, mohou být předpokládány nežádoucí účinky spojené s každou jednotlivou složkou přípravku.

Ve studii fáze III (GS-US-216-0114) byly nejčastější nežádoucí účinky hlášené ve skupině léčené atazanavirem potencovaným kobicistatem spojeny se zvýšenými hladinami bilirubinu (viz tabulka 2).

Ve 2 kontrolovaných klinických studiích, kde pacienti dostávali pouze atazanavir (400 mg jednou denně) nebo atazanavir (300 mg jednou denně) potencovaný ritonavirem (100 mg jednou denně) byly nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky nauzea, průjem a žloutenka. Ve většině případů byla žloutenka hlášena během několika málo dnů až měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Během postmarketingového sledování bylo u pacientů infikovaných HIV užívajících atazanavir v kombinaci s ritonavirem nebo bez něj hlášeno chronické onemocnění ledvin (viz bod 4.4).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle orgánových systémů a frekvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $1/1\ 000$ ). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky prezentovány v pořadí klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků**

<b>Třída orgánového systému</b> <b>Frekvence výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Méně časté	hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
Časté	zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	snížení tělesné hmotnosti, přibývání tělesné hmotnosti, anorexie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté	insomnie, abnormální sny
Méně časté	deprese, poruchy spánku, dezorientace, úzkost
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolest hlavy, závratě, somnolence, dysgeuzie
Méně časté	periferní neuropatie, synkopa, amnézie
<i>Poruchy oka</i>	
Velmi časté	oční ikterus
<i>Srdeční poruchy</i>	
Méně časté	torsades de pointes <sup>a</sup>
Vzácné	prodloužení QTc <sup>a</sup> , edém, palpitace
<i>Cévní poruchy</i>	
Méně časté	hypertenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Méně časté	dyspnoe
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté	nauzea
Časté	zvracení, průjem, dyspepsie, bolesti břicha, abdominální distenze, flatulence, sucho v ústech
Méně časté	pankreatitida, gastritida, aftózní stomatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Velmi časté	žloutenka
Časté	hyperbilirubinemie
Méně časté	hepatitida, cholelitiáza <sup>a</sup> , cholestáza <sup>a</sup>
Vzácné	hepatosplenomegalie, cholecystitida <sup>a</sup>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Časté	vyrážka
Méně časté	pruritus, erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxické kožní exantémy <sup>a,b</sup> , léková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy (DRESS) <sup>a,b</sup> , angioedém <sup>a</sup> , urtikarie, alopecie
Vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>a,b</sup> , vezikobulózní vyrážka, ekzém, vazodilatace
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Méně časté	myalgie, svalová atrofie, artralgie
Vzácné	myopatie

<b>Třída orgánového systému</b> <b>Frekvence výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Méně časté	nefrolitiáza <sup>a</sup> , hematurie, proteinurie, polakisurie, intersticiální nefritida, chronické onemocnění ledvin <sup>a</sup>
Vzácné	bolest ledvin
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Méně časté	gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté	únava
Méně časté	pyrexie, astenie, bolest na hrudi, malátnost
Vzácné	poruchy chůze

<sup>a</sup> Tyto nežádoucí účinky byly identifikovány během postmarketingového sledování, nicméně frekvence byla odhadnuta ze statistického výpočtu založeného na celkovém počtu pacientů vystavených atazanaviru (s ritonavirem nebo bez něj) v randomizovaných kontrolovaných a jiných dostupných klinických studiích (n=2321).

<sup>b</sup> Pro bližší informace viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Syndrom imunitní reaktivace a autoimunitní poruchy*

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u HIV infikovaných pacientů s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

#### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### *Vyrážka a s ní spojené syndromy*

Vyrážky jsou obvykle mírné až středně závažné makulopapulární kožní exantémy, které se objevují během prvních 3 týdnů od zahájení terapie atazanavirem.

Při užívání atazanaviru byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), erythema multiforme, toxické kožní exantémy a léková vyrážka s eozinofilií a systémovými projevy (DRESS) (viz bod 4.4).

#### *Poruchy funkce ledvin*

Bylo prokázáno, že kobicistat, který je složkou přípravku EVOTAZ snižuje odhadovanou clearance kreatininu inhibicí tubulární sekrece kreatininu. Zvýšení kreatininu v séru výhradně v důsledku inhibičního účinku kobicistatu obvykle nepřekračuje 0,4 mg/dl v porovnání s výchozím stavem.

Ve studii GS-US-216-0114 došlo ke snížení odhadované clearance kreatininu v časně fázi léčby kobicistatem s následnou stabilizací. Průměrná změna ( $\pm$  SD) odhadované glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podle Cockcroftovy-Gaultovy metody byla po 144 týdnech léčby  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min ve skupině s atazanavirem potencovaným kobicistatem podávaným spolu s kombinací fixní dávky emtricitabinu a tenofoviru DF a  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min ve

skupině s atazanavirem potencovaným ritonavirem spolu s kombinací fixní dávky emtricitabinu a tenofoviru DF.

#### *Účinky na játra*

Ve studii GS-US-216-0114 se po dobu 144 týdnů léčby často objevila hyperbilirubinemie ( $> 1 \times \text{ULN}$  (horní hranice normálních hodnot)): u 97,7% jedinců ve skupině s atazanavirem potencovaným kobicistatem podávaným současně s kombinací fixní dávky emtricitabinu a tenofoviru DF a u 97,4% jedinců ve skupině s atazanavirem potencovaným ritonavirem podávaným současně s kombinací fixní dávky emtricitabinu a tenofoviru DF. Avšak ve skupině s atazanavirem potencovaným kobicistatem se vyskytlo u vyššího procenta pacientů zvýšení hladiny celkového bilirubinu na více než dvojnásobek horní hranice normálních hodnot v porovnání se skupinou s atazanavirem potencovaným ritonavirem (88,0 % oproti 80,9 %). Míra vysazení studovaného přípravku z důvodu výskytu nežádoucích účinků souvisejících s bilirubinem byla nízká a podobná v obou skupinách (4,9% ve skupině s potencovaným kobicistatem a 4,0 % ve skupině s potencovaným ritonavirem). Zvýšení na více než trojnásobek horní hranice normálních hodnot alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy bylo zaznamenáno u 12,8 % pacientů ve skupině s potencovaným kobicistatem a u 9,0 % pacientů ve skupině s potencovaným ritonavirem.

#### *Laboratorní abnormality*

Nejčastěji se vyskytujícími laboratorními abnormalitami u pacientů léčených kombinací atazanaviru s jedním nebo více NRTI bylo zvýšení hladin celkového bilirubinu hlášených převážně jako zvýšení hladiny nepřímého [nekonjugovaného] bilirubinu (87 % stupně 1, 2, 3 nebo 4). Zvýšení hladiny celkového bilirubinu 3. nebo 4. stupně bylo pozorováno u 37 % (6 % 4. stupně). U 53 % z celkového počtu pacientů již léčených atazanavirem 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně po mediánu doby 95 týdnů byly hladiny celkového bilirubinu zvýšeny na 3.- 4. stupeň. U dosud neléčených pacientů, kteří dostávali atazanavir 300 mg jednou denně se 100 mg ritonaviru jednou denně po střední dobu 96 týdnů, mělo 48 % pacientů hladinu celkového bilirubinu zvýšenou na 3.-4. stupeň (viz bod 4.4).

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality (stupně 3 nebo 4) zaznamenané u  $\geq 2$  % pacientů, léčených kombinací atazanaviru s jedním nebo více NRTI zahrnovaly: zvýšení kreatinínázy (7 %), zvýšení alaninaminotransferázy/sérové glutamát-pyruvát-aminotransferázy (ALT/SGPT) (5 %), nízkou hladinu neutrofilů (5 %), zvýšení aspartátaminotransferázy/sérové glutamát-oxaloacetát-aminotransferázy (AST/SGOT) (3 %) a zvýšení lipázy (3 %).

U 2 % pacientů, léčených atazanavirem došlo k současnému zvýšení hladin ALT/AST 3.-4. stupně a zvýšení hladiny celkového bilirubinu 3.- 4. stupně.

#### Pediatrická populace

##### *Pediatrickí pacienti ve věku od 3 měsíců do <12 let*

V klinických studiích u pediatrických pacientů ve věku od 3 měsíců do 18 let byla průměrná doba léčby atazanavirem 115 týdnů. Bezpečnostní profil v těchto studiích byl celkově srovnatelný s tím, který byl pozorován u dospělých. U pediatrických pacientů byl hlášen asymptomatický atrioventrikulární blok I. stupně (23 %) a II. stupně (1 %). Nejčastěji hlášenou laboratorní abnormalitou u pediatrických pacientů užívajících atazanavir bylo zvýšení hladiny celkového bilirubinu ( $\geq 2,6$ násobek horní hranice normy, stupně 3-4), které se vyskytlo u 45 % pacientů.

##### *Pediatrickí pacienti ve věku 12 až <18 let a s tělesnou hmotností vyšší než 35 kg*

Bezpečnost atazanaviru podávaného s kobicistatem plus dvěma NRTI (n = 14) byla hodnocena u virologicky suprimovaných pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let po dobu 48 týdnů v otevřené klinické studii (GS-US-216-0128). V této studii byl bezpečnostní profil atazanaviru a kobicistatu podobný jako u dospělých.

## Další zvláštní populace

### *Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C*

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C byla pravděpodobnost zvýšení výchozích hodnot jaterních aminotransferáz oproti výchozím hodnotám vyšší než u pacientů bez chronické virové hepatitidy. Žádné rozdíly ve frekvenci zvýšení hladin bilirubinu mezi těmito pacienty a pacienty bez virové hepatitidy nebyly pozorovány. Frekvence výskytu léčbou vyvolané hepatitidy nebo zvýšení hladin aminotransferáz u takto infikovaných pacientů byly mezi režimy s atazanavirem a komparátorem srovnatelné (viz bod 4.4).

### *Pacienti s koinfekcí virem chronické hepatitidy B či hepatitidy C*

Ve studii GS-US-216-0114 bylo 3,6% subjektů pozitivních na povrchový antigen viru hepatitidy B a 5,3 % subjektů bylo séropozitivních na virus hepatitidy C. Pacienti s významnými abnormalitami testu jaterních funkcí měli obecně vzato abnormální výchozí hodnotu aminotransferáz (AST nebo ALT), trpěli koinfekcí virem chronické či akutní hepatitidy B či hepatitidy C, podstupovali souběžně léčbu hepatotoxickými léčivými přípravky (např. isoniazidem), nebo měli v anamnéze alkoholismus či abusus alkoholu.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem EVOTAZ u lidí jsou omezené.

Na předávkování přípravkem EVOTAZ neexistuje žádné specifické antidotum. Pokud dojde k předávkování přípravkem EVOTAZ, musí být u pacienta sledovány známky toxicity. Léčba zahrnuje všeobecná podpůrná opatření včetně sledování životních funkcí, EKG a sledování klinického stavu pacienta. Jelikož atazanavir a kobicistat se do velké míry metabolizují v játrech a váží se významně na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by použití dialýzy bylo přínosné pro odstranění významného množství tohoto léčivého přípravku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ Vlastnosti**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci; antivirotika k léčbě HIV infekce, kombinace. ATC kód: J05AR15

### Mechanismus účinku

EVOTAZ je kombinovaný přípravek s fixními dávkami antivirového léčiva atazanaviru a kobicistatu k optimalizaci farmakokinetiky.

### *Atazanavir*

Atazanavir je azapeptidový inhibitor HIV-1 proteázy (PI). Tato sloučenina selektivně inhibuje virově specifické štěpení virových proteinů Gag-Pol v buňkách infikovaných virem HIV-1, čímž brání tvorbě zralých virionů a infikování dalších buněk.

### *Kobicistat*

Kobicistat je selektivní inhibitor mechanismu účinku cytochromů P450 z podskupiny enzymů CYP3A. Inhibice metabolismu zprostředkovaného CYP3A potencovaná kobicistatem zvyšuje systémovou expozici substrátům CYP3A, jako je např. atazanavir, u nichž je biologická dostupnost omezená a poločas zkrácený v důsledku metabolismu závislém na CYP3A.

### Antivirová aktivita *in vitro*

#### *Atazanavir*

Atazanavir vykazuje anti-HIV-1 aktivitu (včetně všech testovaných druhů) a anti-HIV-2 aktivitu v buněčné kultuře.

#### *Kobicistat*

Kobicistat nemá antivirovou aktivitu.

### Farmakodynamické účinky

#### *Účinek kobicistatu na farmakokinetiku atazanaviru*

Antiretrovirový účinek přípravku EVOTAZ je vyvolaný atazanavirovou složkou. Aktivita kobicistatu k optimalizaci farmakokinetiky atazanaviru byla prokázána v klinických studiích. V těchto farmakokinetických studiích byla expozice 300 mg atazanaviru se 150 mg kobicistatu konzistentní s expozicí 300 mg atazanaviru posíleného 100 mg ritonaviru. EVOTAZ je bioekvivalentní 300 mg atazanaviru jednou denně v kombinaci se 150 mg kobicistatu jednou denně podávaným současně jako jednotlivá léčiva (viz bod 5.2).

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Při léčbě pacientů infikovaných HIV-1 bez předchozí léčby*

Bezpečnost a účinnost atazanaviru s kobicistatem u pacientů infikovaných HIV-1 byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené studii fáze 3 s aktivní kontrolou GS-US-216-0114 s pacienty infikovanými HIV-1 s výchozí odhadovanou clearance kreatininu vyšší než 70 ml/min, kteří předtím nebyli léčeni (n = 692).

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1, aby dostávali buď 300 mg atazanaviru se 150 mg kobicistatu jednou denně, nebo 300 mg atazanaviru se 100 mg ritonaviru jednou denně, a každé skupině byla podávána fixní výchozí léčba obsahující 300 mg tenofoviru DF a 200 mg emtricitabinu ve formě kombinované tablety s fixními dávkami. Randomizace byla stratifikována screeningem hladiny HIV-1 RNA ( $\leq 100\,000$  kopií/ml nebo  $> 100\,000$  kopií/ml). U obou ramen léčby byl vyhodnocen podíl virologické odpovědi a virologická odpověď byla definována jako dosažení nedetekovatelné virové zátěže ( $< 50$  HIV-1 RNA kopií/ml). Na počátku studie bylo známo, že viry jsou citlivé na atazanavir, emtricitabin a tenofovir DF.

Demografické a výchozí charakteristiky byly podobné u skupin atazanaviru s kobicistatem i atazanaviru s ritonavirem. Medián věku subjektů byl 36 let (rozpětí: 19-70). Medián výchozí plazmatické hodnoty HIV-1 RNA byl 4,81  $\log_{10}$  kopií/ml (rozpětí: 3,21-6,44). Medián výchozího počtu buněk CD4+ byl 352 buněk/mm<sup>3</sup> (rozpětí: 1-1455) a 16,9% pacientů mělo počet buněk CD4+  $\leq 200$  buněk/mm<sup>3</sup>. Procento subjektů s výchozí virovou zátěží  $> 100\,000$  kopií/ml bylo 39,7%. Výsledky léčby ve studii GS-US-216-0114 ve 48. a 144. týdnu jsou shrnuty v tabulce 3.



**Tabulka 3: Virologické výsledky randomizované léčby ve studii GS-US-216-0114 ve 48.<sup>a</sup> a 144.<sup>b</sup> týdnu**

	48. týden		144. týden	
	Atazanavir s kobicistatem <sup>f</sup> (n=344)	Atazanavir s ritonavirem <sup>f</sup> (n=348)	Atazanavir s kobicistatem <sup>f</sup> (n=344)	Atazanavir s ritonavirem <sup>f</sup> (n=348)
<b>Virologická úspěšnost</b> HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	85%	87%	72%	74%
Rozdíly v léčbě	-2,2% (95% CI = 7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = 8,7%, 4,5%)	
<b>Virologické selhání<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Žádné virologické údaje v období 48. nebo 144. týdne</b>	9%	9%	20%	21%
Přerušení studijní léčby kvůli NÚ nebo úmrtí <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Přerušení studijní léčby z jiných důvodů a poslední dostupný údaj HIV-1 RNA < 50 kopií/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Údaje z tohoto období chybí, ale jedinec nadále na studijní léčbě	0%	0%	<1%	<1%

<sup>a</sup> Období 48. týdne je mezi 309. a 378. dnem (včetně)

<sup>b</sup> Období 144. týdne je mezi 967. a 1 050. dnem (včetně)

<sup>c</sup> Zahrnuje jedince, kteří vykazovali v období 48. nebo 144 týdne  $\geq 50$  kopií/ml, jedince, kteří předčasně přerušili léčbu kvůli nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti a v době přerušení vykazovali virovou zátěž  $\geq 50$  kopií/ml.

<sup>d</sup> Zahrnuje pacienty, kteří přerušili léčbu kvůli nežádoucím účinkům (NÚ) či úmrtí ve kterémkoli okamžiku od 1. dne přes celé období, pokud důsledkem byly chybějící virologické údaje o léčbě v průběhu daného období.

<sup>e</sup> Zahrnuje jedince, kteří přerušili léčbu z jiných důvodů než kvůli nežádoucím účinkům, úmrtí nebo nedostatečné účinnosti či ztrátě účinnosti, například z důvodu odvolání souhlasu nebo při ztrátě možnosti sledování.

<sup>f</sup> Spolu se základním režimem kombinace fixní dávky emtricitabinu 200 mg a tenofoviru DF 300 mg.

Atazanavir a kobicistat podávané spolu s kombinací fixní dávky emtricitabinu a tenofoviru DF byly porovnatelné v dosažení HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ve srovnání s atazanavirem a ritonavirem podávanými spolu s kombinací fixní dávky emtricitabinu a tenofoviru DF.

V porovnání s výchozími hodnotami bylo ve studii GS-US-216-0114 střední zvýšení počtu CD4+ buněk v 48. a 144. týdnu 213 a 310 buněk/mm<sup>3</sup> u pacientů, kteří dostávali atazanavir potencovaný kobicistatem, a 219 a 332 buněk/mm<sup>3</sup> u pacientů, kteří dostávali atazanavir potencovaný ritonavirem.

### Rezistence

Rezistenční profil přípravku EVOTAZ se řídí atazanavirem. Jelikož kobicistat nemá antivirovou aktivitu, nevybírání si žádné mutace zajišťující rezistenci k HIV.

#### *Atazanavir*

V klinických studiích antiretrovirové léčby u dříve neléčených pacientů, kteří byli léčeni nepotencovaným atazanavirem, je substituce I50L, někdy v kombinaci se změnou A71V, známkou substituce pro rezistenci na atazanaviru. Stupeň atazanavirové rezistence se pohyboval v rozmezí 3,5 až 29násobku bez důkazu pro fenotypovou zkříženou rezistenci na ostatní PI. Více informací naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek REYATAZ.

### *Atazanavir s kobicistatem*

O vývoji rezistence na atazanavir potencovaný kobicistatem jsou k dispozici pouze omezené údaje.

V analýze údajů pacientů, u kterých ve studii GS-US-216-0114 selhala léčba v průběhu 144. týdne a kteří dostávali atazanavir 300 mg podávaný současně s kobicistatem 150 mg, byla k dispozici hodnotitelná data o genotypu z párových výchozích izolátů a izolátů získaných po selhání léčby pro všech 21 virologických selhání v této skupině (6%, 21/344). Z 21 pacientů se u 3 rozvinula substituce M184V spojená s rezistencí na emtricitabin. U žádného pacienta se nevyvinula substituce K65R ani K70E ani jakákoli jiná primární substituce spojená s rezistencí na inhibitory proteázy. Ve skupině, která dostávala atazanavir 300 mg podávaný současně s ritonavirem 100 mg, byly hodnotitelné údaje o genotypu k dispozici pro všech 19 virologických selhání (5%, 19/348). Z 19 pacientů se u 1 rozvinula substituce M184V spojená s rezistencí na emtricitabin, aniž došlo k rozvoji substituce spojené s rezistencí na tenofovir nebo inhibitory proteázy.

### Pediatrická populace

#### *Pediatrickí pacienti ve věku 3 až <12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 35 kg*

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předkládat výsledky studií s přípravkem EVOTAZ u léčby HIV-1 infekce (pro informace o pediatrickém použití viz bod 4.2).

#### *Pediatrickí pacienti ve věku 12 až <18 let a s tělesnou hmotností vyšší než 35 kg*

Bezpečnost a účinnost atazanaviru s kobicistatem byly hodnoceny v otevřené klinické studii fáze 2/3 GS-US-216-0128 u virologicky suprimovaných pediatrických pacientů infikovaných HIV-1 ve věku od 12 do < 18 let s výchozí odhadovanou clearance kreatininu  $\geq 90$  ml/min. Čtrnáct pacientů dostávalo atazanavir v dávce 300 mg jednou denně s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně podávaným v základním režimu obsahujícím dvě NRTI.

Medián věku pacientů byl 14 let (rozmezí: 12 až 17); medián tělesné hmotnosti pacientů byl 52,7 kg (rozmezí: 46,5 až 63,3); 71% byli muži; 57 % bylo Asiatů, 29 % bělochů a 14 % černochů. Na začátku mělo 13/14 subjektů plazmatickou hladinu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a 1 subjekt měl plazmatickou hladinu HIV-1 RNA = 50 kopií/ml.

U pacientů léčených atazanavirem + kobicistatem byl medián výchozího počtu buněk CD4+ 770 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 486 až 1765), a medián CD4+% byl 33 % (rozmezí: 23 % až 45 %). Ve 48. týdnu si 93 % (13/14) pacientů zachovalo hladinu HIV-1 RNA < 50 kopií/ml a medián změny oproti výchozí hodnotě v počtu buněk CD4+ byl 60 buněk/mm<sup>3</sup> a medián změny CD4+% byl -0,3 %. U tří ze 14 pacientů kvalifikovaných pro analýzu rezistence: 1 pacient nevykazoval rezistenci u proteázy nebo reverzní transkriptázy a 2 měli chybějící údaje kvůli selhání testu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Jedna tableta přípravku EVOTAZ je bioekvivalentní jedné tobolce atazanaviru (300 mg) spolu s jednou tabletou kobicistatu (150 mg) po jednorázové perorální dávce podané zdravým jedincům spolu s lehkým jídlem (n=62).

Následující informace se týkají farmakokinetických vlastností atazanaviru v kombinaci s kobicistatem nebo jednotlivých složek přípravku EVOTAZ.

### Absorpce

Ve studii, kde byli jedinci infikovaní HIV (n = 22) instruováni, aby užívali 300 mg atazanaviru se 150 mg kobicistatu jednou denně při jídle, byly hodnoty  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  a  $C_{tau}$  (průměr  $\pm$  SD) v ustáleném stavu pro atazanavir  $3,9 \pm 1,9$   $\mu\text{g/ml}$ , resp.  $46,1 \pm 26,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  a  $0,80 \pm 0,72$   $\mu\text{g/ml}$ . Pro kobicistat byly hodnoty  $C_{max}$ ,  $AUC_{tau}$  a  $C_{tau}$  (průměr  $\pm$  SD) v ustáleném stavu  $1,5 \pm 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ , resp.  $11,1 \pm 4,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  a  $0,05 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$  (n = 22).

### *Vliv jídla*

Podání jednorázové dávky přípravku EVOTAZ s lehkým jídlem (336 kcal, 5,1 g tuku, 9,3 g bílkovin) vedlo ke zvýšení  $C_{max}$  atazanaviru o 42%, ke zvýšení AUC atazanaviru o 28%, ke zvýšení  $C_{max}$  kobicistatu o 31% a zvýšení AUC kobicistatu o 24% v porovnání se stavem nalačno. Podání jednorázové dávky přípravku EVOTAZ s tučným jídlem (1 038 kcal, 59 g tuku, 37 g bílkovin) vedlo ke snížení  $C_{max}$  atazanaviru o 14% a nevedlo ke změně AUC atazanaviru ani expozice kobicistatu ( $C_{max}$ , AUC) v porovnání se stavem nalačno. Po tučném jídle byla zvýšena 24hodinová koncentrace atazanaviru přibližně o 23% vlivem opožděné absorpce; medián  $T_{max}$  se zvýšil ze 2,0 na 3,5 hodiny. Hodnoty  $C_{max}$  a AUCs se po tučném jídle snížily o 36 % a 25 % ve srovnání s lehkým jídlem; nicméně 24hodinová koncentrace atazanaviru byla podobná, ať se přípravek EVOTAZ podával s lehkým, nebo tučným jídlem. Pro zlepšení biologické dostupnosti se EVOTAZ užívá s jídlem.

### Distribuce

#### *Atazanavir*

Atazanavir se vázal asi z 86 % na lidské plazmatické bílkoviny v rozsahu koncentrací 100 až 10 000 ng/ml. Atazanavir se váže jak na alfa-1-acidoglykoprotein (AAG), tak na albumin v podobném rozsahu (89 % a 86 % při 1 000 ng/ml v daném pořadí). Ve studii opakovaného podávání HIV-infikovaným pacientům byl atazanavir po podávání dávky 400 mg jednou denně spolu s lehkým jídlem po dobu 12 týdnů nalezen v mozkomíšním moku a ve spermatu.

#### *Kobicistat*

Kobicistat se z 97-98 % váže na proteiny lidské plazmy a průměrný poměr koncentrace v plazmě a krvi byl 2.

### Biotransformace

#### *Atazanavir*

Studie s lidmi a *in vitro* studie s použitím lidských jaterních mikrozomů prokázaly, že atazanavir je metabolizován hlavně izoenzymem CYP3A4 na metabolity oxygenací. Metabolity se poté vylučují do žluče jako volné nebo glukuronidované metabolity. Další méně významné metabolické cesty představuje N-dealkylace a hydrolýza. V plazmě byly určeny dva méně významné metabolity atazanaviru. Žádný z metabolitů nevykazoval *in vitro* antivirovou aktivitu.

#### *Kobicistat*

Kobicistat je metabolizován oxidací zprostředkovanou enzymy CYP3A (hlavní) a CYP2D6 (vedlejší) a nepodléhá glukuronidaci. Po perorálním podání [ $^{14}$ C]kobicistatu představoval 99 % cirkulující radioaktivity v plazmě nezměněný kobicistat. V moči a stolici jsou pozorovány nízké hladiny metabolitů, které nepřispívají k inhibici CYP3A kobicistatem.

### Eliminace

#### *Atazanavir*

Po podání jednorázové 400 mg dávky [ $^{14}$ C]atazanaviru se ve stolici a v moči zjistilo 79 % a 13 % celkové radioaktivity. Přibližně 20 % a 7 % podaného léčiva bylo ve stolici a v moči nalezeno v nezměněné podobě. Průměrná exkrece nezměněného léčiva močí po 2týdenním podávání 800 mg jednou denně představovala 7 %. U pacientů infikovaných HIV virem (n=33, kombinované studie) byl průměrný poločas v rámci dávkovacího intervalu atazanaviru 12 hodin v rovnovážném stavu po podání 300 mg denně se 100 mg ritonaviru jednou denně, s lehkým jídlem.

#### *Kobicistat*

Po perorálním podání [ $^{14}$ C]kobicistatu se 86% dávky vyloučilo stolicí a 8,2% dávky se vyloučilo močí. Medián terminálního poločasu kobicistatu v plazmě po podání kobicistatu je přibližně 3-4 hodiny.

## Linearita/nelinearita

### *Atazanavir*

V rozmezí dávek 200 mg až 800 mg jednou denně vykazuje atazanavir nelineární farmakokinetiku s většími nárůsty hodnot AUC a  $C_{max}$ , než by odpovídalo dávce.

### *Kobicistat*

Expozice kobicistatu jsou nelineární a vyšší, než by odpovídalo dávce v rozmezí 50 mg až 400 mg, což odpovídá inhibici mechanismu účinku CYP3A.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

#### Atazanavir

U zdravých jedinců bylo ledvinami vyloučeno přibližně 7 % atazanaviru z podané dávky v nezměněné podobě. Nejsou k dispozici žádná farmakokinetická data získaná od pacientů s renální insuficiencí, kteří užívali atazanavir v kombinaci s kobicistatem. Atazanavir byl hodnocen u dospělých pacientů se závažným renálním poškozením (n=20), včetně pacientů na hemodialýze, při opakovaném podávání dávky 400 mg jednou denně. Ačkoliv tato studie měla některá omezení (např. koncentrace volné látky nebyly sledovány), výsledky naznačily, že u pacientů na hemodialýze byly farmakokinetické parametry atazanaviru sníženy o 30 % až 50 % oproti pacientům s normální funkcí ledvin. Mechanismus tohoto poklesu není znám (viz body 4.2 a 4.4).

#### Kobicistat

Byla provedena farmakokinetická studie kobicistatu u jedinců neinfikovaných HIV-1 s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu nižší než 30 ml/min). Mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými jedinci nebyly pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu, což odpovídá nízké renální clearance kobicistatu.

### *Poruchy funkce jater*

#### Atazanavir

Atazanavir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku atazanaviru podávaného s kobicistatem nebyl sledován. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater se předpokládá zvýšení plazmatických koncentrací atazanaviru s kobicistatem (viz body 4.2 a 4.4).

#### Kobicistat

Kobicistat je primárně metabolizován a eliminován játry. Byla provedena farmakokinetická studie kobicistatu u jedinců neinfikovaných HIV-1 se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B podle Child-Pugha). Mezi jedinci se středně těžkou poruchou funkce jater a zdravými jedinci nebyly pozorovány klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu. Vliv těžké poruchy funkce jater (třída C dle Child-Pugha) na farmakokinetiku kobicistatu nebyl studován.

### *Starší pacienti*

U starší populace (65 let věku a více) nebyla farmakokinetika atazanaviru a kobicistatu, samostatně ani v kombinaci, hodnocena.

### *Pediatrická populace*

#### *Pediatrickí pacienti ve věku od 3 měsíců do <12 let*

U pacientů ve věku od 3 měsíců do < 12 let nejsou údaje o farmakokinetice atazanaviru a kobicistatu v kombinaci k dispozici.

#### *Pediatrickí pacienti ve věku 12 až <18 let a s tělesnou hmotností vyšší než 35 kg*

U pediatrických pacientů ve věku 12 až < 18 let, kteří užívali atazanavir potencovaný kobicistatem (n = 14) ve studii GS-US-216-0128, byly expozice atazanaviru a kobicistatu ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  a  $C_{trough}$ )

vyšší (24 % až 180 %) než u dospělých; zvýšení však nebylo považováno za klinicky významné, protože bezpečnostní profily u dospělých a pediatrických pacientů byly podobné.

#### *Pohlaví*

Ve vztahu k pohlaví nebyly u atazanaviru ani kobicistatu zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly.

#### *Rasa*

Ve vztahu k etnickému původu nebyly u atazanaviru ani kobicistatu zaznamenány žádné klinicky významné rozdíly.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studii toxicity po perorálním podání atazanaviru a kobicistatu u potkanů, která trvala 3 měsíce, nebyly pozorovány žádné zjevné toxikologické interakce ani aditivní nebo synergická toxicita. Při srovnání s profily jednotlivých složek přípravku mohou být všechny nálezy pravděpodobně připsány buď atazanaviru, nebo kobicistatu.

V *ex vivo* farmakologické studii s králíky byla izolovaná srdce vystavena atazanaviru, kobicistatu nebo kombinaci atazanaviru a kobicistatu. Každá látka jednotlivě vykazovala vliv na kontraktilitu levé komory a prodloužení PR při koncentracích nejméně 35krát vyšších než koncentrace volného atazanaviru a kobicistatu při  $C_{max}$  doporučené dávky pro člověka (RHD). Při podávání v kombinaci nebyly pozorovány žádné zjevné aditivní nebo synergické kardiovaskulární účinky při koncentracích atazanaviru a kobicistatu, které byly nejméně dvojnásobně vyšší než koncentrace volného atazanaviru a kobicistatu při  $C_{max}$  RHD.

Následující informace se týkají výsledků předklinického sledování bezpečnosti jednotlivých léčivých látek přípravku EVOTAZ.

#### Atazanavir

Ve studiích toxicity opakovaných dávek, prováděných na myších, potkanech a psech, byly nálezy týkající se atazanaviru obecně vázány na játra a zahrnovaly obvykle minimální až mírné zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů, hepatocelulární vakuolizaci a hypertrofii a - pouze u myších samic- nekrózu jednotlivých jaterních buněk. Systémové expozice atazanaviru u myších samic, potkanů a psů dávkami spojenými s hepatickými změnami, byly přinejmenším stejné jako ty, které byly nalezeny u lidí při dávkách 400 mg jednou denně. Expozice atazanaviru, která u myších samic vyvolávala nekrózu jednotlivých buněk, byla 12krát vyšší, než expozice u lidí při dávce 400 mg jednou denně. Minimální až mírný vzestup cholesterolu a glukózy v séru byl zaznamenán u potkanů, ale ne u myší a psů.

Ve studiích *in vitro*, při koncentraci atazanaviru (30  $\mu$ m) odpovídající 30násobku  $C_{max}$  koncentrace nevázaného léčiva u lidí, byly draslíkové kanály klonovaných lidských kardiocytů (hERG) inhibovány z 15%. Podobné koncentrace atazanaviru ve studii s králíčími Purkyňovými vlákny prodloužily dobu trvání akčního potenciálu ( $APD_{90}$ ) o 13%. Elektrokardiografické změny (sinusová bradykardie, prodloužení PR intervalu, prodloužení QT intervalu a rozšíření QRS komplexu) byly pozorovány jen v počáteční 2týdenní studii perorální toxicity uskutečněné na psech. Následné 9měsíční studie perorální toxicity na psech neprokázaly elektrokardiografické změny související s lékem. Klinická relevance těchto neklinických dat není známa. Potenciální účinky tohoto léčiva na srdce u lidí nelze vyloučit (viz body 4.4 a 4.8). Možnost prodloužení PR intervalu je nutno brát v úvahu při předávkování (viz bod 4.9).

Ve studii fertility a časných embryonálních vývojových stádií u potkanů změnil atazanavir cyklus říje bez vlivu na páření nebo fertilitu. U potkanů a králíků při dávkách pro matku již toxických nebyly pozorovány žádné teratogenní vlivy. Ve studii na březích samicích králíka byly u mrtvých nebo hynoucích samic pozorovány těžké žaludeční a intestinální léze při podávání dávek samicím, které 2-4krát převyšovaly nejvyšší dávky podávané ve studii sledující rozhodující stadia embryonálního

vývoje. Při hodnocení vlivu atazanaviru na pre- a postnatální vývoj u potkanů bylo zjištěno, že dávky pro samice již toxické způsobovaly přechodné snížení hmotnosti mláďat. Systémová expozice atazanaviru při podávání dávek, které byly již pro samice toxické, byla přinejmenším stejná nebo o něco vyšší než expozice, která byla zjištěna u lidí při podávání 400 mg jednou denně.

Atazanavir byl negativní v Amesově testu reverzní mutace, ale indukoval chromozomální aberace *in vitro* jak bez, tak i s metabolickou aktivací. V *in vivo* studiích na potkanech atazanavir neovlivňoval mikrojádra v kostní dřeni, nepoškozoval DNA v duodenu (comet assay) nebo neočekávanou DNA reparaci v játrech při plazmatických a tkáňových koncentracích převyšující koncentrace, které byly klastogenní *in vitro*.

V dlouhodobých studiích karcinogenity atazanaviru na myších a potkanech byl pozorován zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů pouze u myších samic. Zvýšený výskyt benigních jaterních adenomů u myších samic je pravděpodobně následek cytotoxických změn, manifestujících se jako prostá nekróza buněk a tento nálezn je považován za irelevantní u lidí při zamýšlených terapeutických expozicích. U myších samců a potkanů nebyly žádné známky kancerogenního působení nalezeny.

Atazanavir zvyšoval opacitu hovězí rohovky v *in vitro* studii dráždivosti očí, což naznačuje, že při přímém styku s očima může mít dráždivé účinky.

### Kobicistat

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky. U potkanů se vyskytly změny osifikace páteře a sternebra u plodů v dávce, která vedla k významné mateřské toxicitě.

Studie *ex vivo* na králících a *in vivo* na psech nasvědčují tomu, že kobicistat má nízký potenciál pro prodlužování intervalu QT a může mírně prodlužovat interval PR a snižovat funkci levé srdeční komory při průměrných koncentracích nejméně 10krát převyšujících expozici, k níž dochází u lidí při doporučené dávce 150 mg denně.

Dlouhodobá studie karcinogenity kobicistatu u potkanů odhalila tumorigenní potenciál specifický pro tento druh, který není považován za klinicky významný pro člověka. Dlouhodobá studie karcinogenity u myši neprokázala žádný karcinogenní potenciál.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460(i))  
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Kros повідon (E 1202)  
Kyselina stearová (E 570)  
Magnesium-stearát (E 470b)  
Hyprolóza (E 463)  
Oxid křemičitý (E 551)

## Potahová vrstva

Hypromelóza (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Mastek (E 553b)  
Triacetin (E 1518)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahující 30 potahovaných tablet a vysoušedlo silikagel.

K dispozici jsou následující velikosti balení: krabička s 1 lahvičkou obsahující 30 potahovaných tablet nebo krabička obsahující 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1025/001-002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. července 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 27. března 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.