

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene atazanavir sulfato equivalente a 300 mg de atazanavir y 150 mg de cobicistat.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimido recubierto con película, rosa, ovalado, biconvexo, con unas dimensiones aproximadas de 19 mm x 10,4 mm, marcado con "3641" en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

EVOTAZ está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos y adolescentes (de 12 años y mayores, que pesen al menos 35 kg) infectados por el VIH-1 sin mutaciones conocidas asociadas con resistencia a atazanavir (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Posología

La dosis recomendada de EVOTAZ para adultos y adolescentes (de 12 años y mayores, que pesen al menos 35 kg) es de un comprimido una vez al día tomado por vía oral con alimentos (ver sección 5.2).

Recomendación sobre dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de EVOTAZ y no han transcurrido 12 horas desde la hora habitual en que se suele tomar, se debe indicar a los pacientes que tomen la dosis prescrita de EVOTAZ con alimentos lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual en que se suele tomar, no se debe tomar la dosis olvidada y el paciente debe reanudar el esquema de dosificación habitual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Teniendo en cuenta que la eliminación renal de cobicistat y atazanavir es muy limitada, no se requieren precauciones especiales ni ajuste de dosis de EVOTAZ en pacientes con insuficiencia renal.

No se recomienda EVOTAZ en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.4 y 5.2).

Se ha demostrado que cobicistat reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar a la función glomerular renal real. No se debe iniciar el tratamiento con EVOTAZ en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min si alguno de los medicamentos administrados de forma conjunta (p. ej. emtricitabina, lamivudina,

tenofovir disoproxilo o adefovir) requiere ajuste de dosis basado en el aclaramiento de creatinina (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos farmacocinéticos sobre el uso de EVOTAZ en pacientes con insuficiencia hepática.

Atazanavir y cobicistat son metabolizados por el sistema hepático. Atazanavir se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A). Sin embargo, atazanavir no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada (Child-Pugh Clase B) a grave (Child-Pugh Clase C). No se requiere ajuste de dosis de cobicistat en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Cobicistat no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda en estos pacientes.

EVOTAZ se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. EVOTAZ no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Niños desde el nacimiento hasta los 3 meses de edad

No se debe utilizar EVOTAZ en niños menores de 3 meses por motivos de seguridad especialmente teniendo en cuenta el riesgo potencial de kernicterus asociado con atazanavir.

Niños desde los 3 meses hasta < 12 años de edad o que pesen < 35 kg

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EVOTAZ en niños menores de 12 años o que pesen menos de 35 kg. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Embarazo y postparto

El tratamiento con EVOTAZ durante el embarazo da como resultado una baja exposición a atazanavir. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con EVOTAZ durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con EVOTAZ se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.4 y 4.6).

Forma de administración

EVOTAZ se administra por vía oral con alimentos (ver sección 5.2). El comprimido recubierto con película se debe tragar entero y no se debe masticar, romper, partir o machacar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración conjunta con los siguientes medicamentos, los cuales son inductores potentes de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, debido a la posible pérdida de efecto terapéutico (ver sección 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (antiepilépticos)
- hierba de San Juan o Hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal)
- rifampicina (antimicobacteriano)

Administración conjunta con los siguientes medicamentos por la posibilidad de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.5):

- colchicina, cuando se utiliza en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (antigotoso) (ver sección 4.5)
- sildenafilo, cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver secciones 4.4 y 4.5 para la administración conjunta para el tratamiento de la disfunción eréctil), avanafil (inhibidores de la PDE5)

- dabigatrán (anticoagulante)
- simvastatina y lovastatina (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) (ver sección 4.5)
- lomitapida (agente que modifica el contenido lipídico)
- la administración conjunta con productos que contienen grazoprevir, incluida la combinación de dosis fija de elbasvir/grazoprevir (utilizada para tratar la infección crónica por hepatitis C) (ver sección 4.5)
- combinación de dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir (ver sección 4.5)
- sustratos del CYP3A4 o de la isoforma UGT1A1 de la UDP-glucuroniltransferasa y que tienen un margen terapéutico estrecho:
 - alfuzosina (antagonista del alfa-1-adrenoreceptor)
 - amiodarona, bepridilo, dronedarona, quinidina, lidocaína sistémica (antiarrítmicos/antianginosos)
 - astemizol, terfenadina (antihistamínicos)
 - cisaprida (agente de motilidad gastrointestinal)
 - derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
 - pimozida, quetiapina, lurasidona (antipsicóticos/neurolépticos) (ver sección 4.5)
 - ticagrelor (inhibidor de la agregación plaquetaria)
 - triazolam, midazolam administrado por vía oral (sedantes/hipnóticos) (para las precauciones con la administración parenteral de midazolam, ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática de moderada a grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La elección de EVOTAZ en pacientes se debe basar en las pruebas individuales de resistencia viral y en el historial de tratamiento del paciente (ver sección 5.1).

Embarazo

Se ha demostrado que el tratamiento con atazanavir/cobicistat 300/150 mg durante el segundo y tercer trimestre de embarazo da como resultado una baja exposición a atazanavir. Los niveles de cobicistat disminuyen y pueden no proporcionar una suficiente potenciación. La reducción sustancial en la exposición a atazanavir puede provocar fracaso virológico y un incremento del riesgo de transmisión materno-filial de la infección por el VIH. Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con EVOTAZ durante el embarazo, y las mujeres que se queden embarazadas durante el tratamiento con EVOTAZ se deben cambiar a un tratamiento alternativo (ver secciones 4.2 y 4.6).

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

El uso de EVOTAZ está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. EVOTAZ se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Atazanavir

Atazanavir se metaboliza principalmente por vía hepática y en pacientes con insuficiencia hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas (ver secciones 4.2 y 5.2). No se ha establecido la seguridad y eficacia de atazanavir en pacientes con alteraciones hepáticas significativas subyacentes. Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con tratamiento antirretroviral combinado presentan un riesgo aumentado de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales (ver sección 4.8). En el caso de tratamiento antirretroviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar también la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática previa o hepatitis crónica activa presentan un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados según la práctica estándar. Si se observa evidencia de empeoramiento de la

función hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Cobicistat

No se ha estudiado cobicistat en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Insuficiencia renal

No se recomienda EVOTAZ en pacientes sometidos a hemodiálisis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos sobre el aclaramiento estimado de creatinina

Se ha demostrado que cobicistat reduce el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Este efecto sobre la creatinina sérica, que produce una reducción en el aclaramiento estimado de creatinina, se debe tener en cuenta cuando EVOTAZ se administre a pacientes en quienes el aclaramiento estimado de creatinina se utilice para orientar aspectos de su tratamiento clínico, entre ellos el ajuste de dosis de los medicamentos administrados de forma conjunta. Para más información consultar la Ficha Técnica de cobicistat.

No se debe iniciar el tratamiento con EVOTAZ en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min si uno o más de los medicamentos administrados de forma conjunta requieren ajuste de dosis basado en el aclaramiento de creatinina (p. ej. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxilato o adefovir; ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Como atazanavir y cobicistat presentan una alta unión a las proteínas plasmáticas, es improbable que se eliminen significativamente mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Actualmente no hay datos suficientes para determinar si la administración conjunta de tenofovir disoproxilato y cobicistat se asocia a un mayor riesgo de reacciones adversas renales en comparación con regímenes que contienen tenofovir disoproxilato sin cobicistat.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos se han observado prolongaciones asintomáticas en el intervalo PR relacionadas con la dosis de atazanavir, un componente de EVOTAZ. Se deben administrar con precaución todos los medicamentos capaces de inducir prolongaciones PR. En pacientes con problemas de conducción preexistentes (bloqueo auriculoventricular de segundo grado o mayor, o bloqueo de rama), EVOTAZ se debe utilizar con precaución y solamente si los beneficios compensan el riesgo (ver sección 5.1). Cuando EVOTAZ se administra en asociación con medicamentos que tienen potencial para aumentar el intervalo QT y/o en pacientes con factores de riesgo preexistentes (bradicardia, alargamiento congénito de QT, desequilibrios electrolíticos) se deben tomar precauciones especiales (ver secciones 4.8 y 5.3).

Pacientes hemofílicos

Se han notificado casos de aumento de hemorragias, que incluyen hematomas de piel espontáneos y hemartrosis, en pacientes hemofílicos tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administraron dosis adicionales de factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó el tratamiento con inhibidores de la proteasa o se reinstauró si se había suspendido. Se ha propuesto una relación de causalidad, aunque se desconoce el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados acerca de la posibilidad de aumento de hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en

la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

En ensayos clínicos, atazanavir ha demostrado que induce dislipemia en menor proporción que los comparadores.

Hiperbilirrubinemia

En pacientes que recibieron atazanavir se observaron elevaciones reversibles de bilirrubina indirecta (no conjugada) relacionadas con la inhibición de la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) (ver sección 4.8). El aumento de las transaminasas hepáticas que se presentan con bilirrubina elevada en pacientes que reciben EVOTAZ se debe evaluar para etiologías alternativas. Se debe considerar un tratamiento antirretroviral alternativo a EVOTAZ si el paciente está afectado de ictericia o icterus escleral.

Indinavir está también asociado con la hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) debida a la inhibición de la UGT. Las combinaciones de EVOTAZ e indinavir no se han estudiado y no se recomienda la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.5).

Colelitiasis

Se han notificado casos de colelitiasis en pacientes tratados con atazanavir (ver sección 4.8). Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de colelitiasis.

Enfermedad renal crónica

Se ha notificado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia poscomercialización. Un amplio estudio observacional prospectivo ha mostrado una asociación entre un aumento de la incidencia de la enfermedad renal crónica y la exposición acumulada a un tratamiento que contiene atazanavir/ritonavir en pacientes infectados por VIH con una TFGe inicialmente normal. Esta asociación se observó independientemente de la exposición a tenofovir disoproxil. Se deben realizar controles regulares de la función renal de los pacientes durante la duración del tratamiento (ver sección 4.8).

Nefrolitiasis

Se han notificado casos de nefrolitiasis en pacientes tratados con atazanavir (ver sección 4.8). Algunos pacientes requirieron hospitalización como medida adicional de manejo clínico y algunos presentaron complicaciones. En algunos casos, la nefrolitiasis se ha asociado con fallo renal agudo o insuficiencia renal. Se debe considerar la interrupción temporal o definitiva del tratamiento si aparecen signos o síntomas de nefrolitiasis.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad de movimiento.

Rash y síndromes asociados

Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con atazanavir, un componente de EVOTAZ.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con atazanavir. Se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas, y se deben monitorizar estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Se debe suspender el tratamiento con EVOTAZ o cualquier otro medicamento que contenga atazanavir si se desarrolla erupción grave.

Los mejores resultados en el manejo de estos acontecimientos se obtienen con el diagnóstico temprano y la interrupción inmediata del medicamento sospechoso. Si el paciente desarrolla SSJ o DRESS asociados al uso de EVOTAZ, no se puede reiniciar el tratamiento con EVOTAZ.

Administración conjunta con medicamentos antirretrovirales

EVOTAZ está indicado para su uso con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con productos que contengan los mismos componentes activos incluidos atazanavir, cobicistat o con combinaciones a dosis fija que contengan cobicistat. No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con otros antirretrovirales que requieran una potenciación farmacocinética (p. ej. otros inhibidores de la proteasa o elvitegravir) ya que no se han establecido las recomendaciones de dosis de estas combinaciones y se puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y/o del otro antirretroviral, una pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias. No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con otros inhibidores de la proteasa. Como atazanavir es un componente de EVOTAZ, no se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con nevirapina o efavirenz (ver sección 4.5).

No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con ritonavir o medicamentos que contengan ritonavir debido a los efectos farmacológicos similares de cobicistat y ritonavir sobre el CYP3A (ver sección 4.5).

Interacción con otros medicamentos

Atazanavir se metaboliza principalmente por el CYP3A4. Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo basado en CYP3A y es un sustrato del CYP3A. La administración conjunta de EVOTAZ y medicamentos que inducen el CYP3A4 está contraindicada o no se recomienda (ver secciones 4.3 y 4.5) porque, aparte de disminuir las concentraciones plasmáticas de atazanavir debido a la inducción del CYP3A4, la disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat podría resultar en niveles plasmáticos de cobicistat que son insuficientes para alcanzar la potenciación farmacocinética adecuada de atazanavir.

Se han observado aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan por el CYP3A (incluido atazanavir) con la administración conjunta con cobicistat. Las concentraciones plasmáticas elevadas de los medicamentos administrados de forma conjunta pueden producir efectos terapéuticos aumentados o prolongados o reacciones adversas. Para los medicamentos metabolizados por el CYP3A estas concentraciones plasmáticas elevadas pueden llevar

potencialmente a acontecimientos graves, potencialmente mortales o mortales (ver secciones 4.3 y 4.5).

La administración conjunta de EVOTAZ con medicamentos que inhiben el CYP3A puede reducir el aclaramiento de atazanavir y cobicistat, produciendo un aumento de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y cobicistat (ver sección 4.5).

A diferencia de ritonavir, cobicistat no es un inductor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. Si se cambia de atazanavir potenciado con ritonavir a EVOTAZ, hay que tener precaución durante las dos primeras semanas de tratamiento con EVOTAZ, en especial si las dosis de cualquier medicamento administrado de forma conjunta se han valorado o ajustado usando ritonavir como potenciador (ver sección 4.5).

Cobicistat es un inhibidor débil del CYP2D6 y se metaboliza, en menor grado, a través del CYP2D6. La administración conjunta con EVOTAZ puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (ver secciones 4.3 y 4.5).

Como atazanavir es un componente de EVOTAZ, no se recomienda la combinación de EVOTAZ con atorvastatina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la PDE5 utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil

Se debe tener especial precaución cuando se prescriban inhibidores de la PDE5 (sildenafil, tadalafilo, vardenafilo o avanafilo) para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben EVOTAZ. Se espera que la administración conjunta de EVOTAZ con estos medicamentos aumente considerablemente sus concentraciones y puede producir reacciones adversas asociadas a la PDE5 como hipotensión, cambios en la visión y priapismo (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración conjunta de voriconazol y EVOTAZ, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de EVOTAZ y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 a menos que el potencial beneficio del tratamiento supere el riesgo de los efectos sistémicos del corticosteroide, incluido síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

La administración conjunta de EVOTAZ con warfarina tiene el potencial de producir hemorragias graves y/o potencialmente mortales debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de warfarina, y se recomienda monitorizar el cociente internacional normalizado (INR) (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con inhibidores de la bomba de protones (IBP) debido a la disminución de la solubilidad de atazanavir ya que el pH intra-gástrico aumenta con los IBP (ver sección 4.5).

Requisitos de anticoncepción

Tras la administración conjunta de drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumentan. Si drospirenona/etinilestradiol se administra de forma conjunta con atazanavir/cobicistat se recomienda una monitorización clínica debido a la posibilidad de hipercalcemia.

No se dispone de datos para hacer recomendaciones sobre el uso de EVOTAZ con otros anticonceptivos orales. Se deben considerar métodos alternativos de anticoncepción (no hormonales) (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con EVOTAZ. EVOTAZ contiene atazanavir y cobicistat, por lo que las interacciones que se han identificado con estos principios activos de manera individual pueden ocurrir con EVOTAZ.

Los mecanismos complejos o desconocidos de interacción farmacológica excluyen la extrapolación de interacciones farmacológicas de ritonavir a ciertas interacciones farmacológicas de cobicistat. Las recomendaciones dadas para el uso concomitante de atazanavir y otros medicamentos pueden ser, por tanto, diferentes dependiendo de si atazanavir se potencia con ritonavir o cobicistat. En especial, atazanavir potenciado con cobicistat es más sensible a la inducción del CYP3A (ver sección 4.3 y la tabla de interacciones). Se debe tener precaución durante el primer tratamiento si se cambia de potenciador de ritonavir a cobicistat (ver sección 4.4).

Medicamentos que afectan a la exposición de atazanavir/cobicistat

Atazanavir se metaboliza en el hígado a través del CYP3A4.

Cobicistat es un sustrato del CYP3A y se metaboliza en menor grado por el CYP2D6.

Uso concomitante contraindicado

La administración conjunta de EVOTAZ con medicamentos que son inductores potentes del CYP3A (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y/o cobicistat y, en consecuencia, una pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencias a atazanavir (ver sección 4.3 y Tabla 1).

Uso concomitante no recomendado

La administración conjunta de EVOTAZ con medicamentos que contienen ritonavir o cobicistat, los cuales son inhibidores potentes del CYP3A, pueden producir una potenciación adicional y un aumento de las concentraciones plasmáticas de atazanavir.

La administración conjunta de EVOTAZ con medicamentos que inhiben el CYP3A puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y/o cobicistat. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, itraconazol, ketoconazol y voriconazol (ver Tabla 1).

La administración conjunta de EVOTAZ con medicamentos que son inductores de moderados a débiles del CYP3A puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y/o cobicistat, lo que produce una pérdida de efecto terapéutico y el posible desarrollo de resistencias a atazanavir. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, etravirina, nevirapina, efavirenz, fluticasona y bosentan (ver Tabla 1).

Medicamentos que se pueden ver afectados por atazanavir/cobicistat

Atazanavir es un inhibidor del CYP3A4 y la UGT1A1. Atazanavir es un inhibidor de débil a moderado del CYP2C8. Atazanavir ha demostrado *in vivo* que no induce su propio metabolismo, ni aumenta la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por el CYP3A4.

Cobicistat es un potente inhibidor del mecanismo basado en CYP3A y un inhibidor débil del CYP2D6. Cobicistat inhibe los transportadores de la glicoproteína-p (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3.

No se espera que cobicistat inhiba al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19.

No se espera que cobicistat induzca al CYP3A4 o a la P-gp. A diferencia de ritonavir, cobicistat no es un inductor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1.

Uso concomitante contraindicado

La administración conjunta de medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y tienen márgenes terapéuticos estrechos y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian con

acontecimientos graves y/o potencialmente mortales, está contraindicada con EVOTAZ. Estos medicamentos incluyen alfuzosina, amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, colchicina, dronedarona, derivados ergóticos (p. ej. dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), lomitapida, lovastatina, midazolam administrado por vía oral, pimozida, quetiapina, quinidina, lurasidona, simvastatina, sildenafilo (cuando se utiliza para tratar la hipertensión arterial pulmonar), avanafil, lidocaína sistémica, ticagrelor, terfenadina y triazolam.

Está contraindicada la administración concomitante de EVOTAZ con productos que contienen grazoprevir, incluida la combinación de dosis fija de elbasvir/grazoprevir (utilizada para tratar la infección crónica por hepatitis C) debido al aumento de las concentraciones plasmáticas de grazoprevir y elbasvir y al aumento del riesgo de elevaciones de ALT asociadas con concentraciones de grazoprevir aumentadas (ver sección 4.3 y Tabla 1). Debido al aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de glecaprevir/pibrentasvir la administración concomitante de EVOTAZ con la combinación de dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir está contraindicada por el posible aumento en el riesgo de elevaciones de ALT (ver sección 4.3).

Se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan por el CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 y/o UGT1A1 cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ. La administración conjunta de EVOTAZ en pacientes que reciben medicamentos que son sustratos de los transportadores P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 y OATP1B3 puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma conjunta (ver sección 4.4). La administración conjunta con dabigatrán, un sustrato de P-gp, está contraindicada. No se esperan interacciones clínicamente significativas entre EVOTAZ y los sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 o CYP2C19.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre EVOTAZ y otros medicamentos se describen en la Tabla 1 a continuación (“↑” indica aumento, “↓” disminución, “↔” sin cambio). Las recomendaciones mostradas en la Tabla 1 se basan en estudios de interacción medicamentosa de atazanavir sin potenciar, atazanavir potenciado con ritonavir, cobicistat o de interacciones previstas, a causa de la magnitud esperada de la interacción, y el potencial de reacciones adversas graves o de pérdida de efecto terapéutico de EVOTAZ. Si están disponibles, se incluyen entre paréntesis los intervalos de confianza (IC) del 90%. Los estudios presentados en la Tabla 1 se realizaron en sujetos sanos a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 1: Interacciones entre EVOTAZ y otros medicamentos

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
<p>Grazoprevir 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>Las concentraciones de grazoprevir aumentaron mucho cuando se administró con atazanavir/ritonavir</p>	<p>La administración conjunta de EVOTAZ y elbasvir/grazoprevir está contraindicada debido a un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de grazoprevir y un posible aumento asociado en el riesgo de elevaciones de ALT (ver sección 4.3).</p>
<p>Elbasvir 50 mg una vez al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Las concentraciones de Elbasvir aumentaron cuando se administró conjuntamente con atazanavir/ritonavir</p>	

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<p>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg dosis única* (atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Los límites para ausencia de interacción farmacocinética son 70-143%</p> <p>No se ha estudiado el efecto sobre la exposición de atazanavir y ritonavir. Esperado: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>El mecanismo de interacción entre atazanavir/ritonavir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es la inhibición de OATP1B, Pgp, y CYP3A.</p>	<p>Se espera que la administración concomitante de EVOTAZ con productos que contienen voxilaprevir aumente las concentraciones de voxilaprevir. No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con tratamientos que contienen voxilaprevir.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<p>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día (atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) Atazanavir C_{max}: ↔ 0% (↓10% ↑10%) Atazanavir C_{min}: ↑16% (↑7% ↑25%)</p> <p>* Se notifica el efecto de atazanavir y ritonavir en la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.</p>	<p>Está contraindicada debido al posible aumento del riesgo de elevaciones de ALT debido a un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir (ver sección 4.3)</p>
ANTIRRETROVIRALES		
<p><i>Inhibidores de la proteasa:</i> No se recomienda EVOTAZ en combinación con otros inhibidores de la proteasa porque la administración conjunta puede que no proporcione una exposición adecuada al inhibidor de la proteasa.</p>		
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir está asociado con hiperbilirrubinemia indirecta no conjugada, debido a la inhibición de la UGT.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ e indinavir (ver sección 4.4).</p>
<p><i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIANs)</i></p>		
<p>Lamivudina 150 mg dos veces al día + zidovudina 300 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de lamivudina y zidovudina cuando se administraron de forma conjunta con atazanavir.</p>	<p>De acuerdo a estos datos y porque no se espera que cobicistat tenga un impacto significativo en la farmacocinética de los ITIANs, no se espera que la administración conjunta de EVOTAZ con estos medicamentos altere significativamente la exposición de los medicamentos administrados de forma conjunta.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<p>Didanosina (comprimidos tamponados) 200 mg/estavudina 40 mg, ambos en dosis única (atazanavir 400 mg dosis única)</p>	<p>Atazanavir, administración simultánea con ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, dosificado 1 hora después de ddI+d4T (en ayunas) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Las concentraciones de atazanavir disminuyeron en gran medida cuando se administró de forma conjunta con didanosina (comprimidos tamponados) y estavudina.</p> <p>El mecanismo de interacción es la reducción de la solubilidad de atazanavir con un aumento de pH relacionado con la presencia de un agente anti-ácido en los comprimidos tamponados de didanosina.</p> <p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de didanosina y estavudina.</p>	<p>La didanosina se debe administrar en ayunas 2 horas después de que EVOTAZ se administre con alimentos. No se espera que la administración conjunta de EVOTAZ con estavudina altere significativamente la exposición de estavudina.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<p>Didanosina (cápsulas gastroresistentes) 400 mg dosis única (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>Didanosina (con alimentos) Didanosina AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Didanosina C_{max} ↓36% (↓45% ↓26%) Didanosina C_{min} ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir cuando se administró con didanosina gastroresistente, pero la administración con alimentos disminuyó las concentraciones de didanosina.</p>	
<p>Tenofovir disoproxilo fumarato (tenofovir DF) 300 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p> <p>300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato es equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxilo.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atazanavir C_{max} ↓21% (↓27% ↓14%) Atazanavir C_{min} ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Se espera que la administración conjunta de tenofovir DF con cobicistat aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55%</p> <p>Se desconoce el mecanismo de interacción entre atazanavir y tenofovir DF.</p>	<p>Tenofovir DF puede reducir el AUC y la C_{min} de atazanavir. Cuando se administra de forma conjunta con tenofovir DF, se recomienda que EVOTAZ y tenofovir DF 300 mg se administren juntos con alimentos. Atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir. Las concentraciones elevadas podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluidos trastornos renales. Los pacientes que reciban tenofovir disoproxilo deben ser monitorizados por las reacciones adversas asociadas a tenofovir.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<p>Tenofovir alafenamida 10 mg una vez al día/emtricitabina 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con cobicistat 150 mg una vez al día)</p>	<p>Tenofovir alafenamida: AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Tenofovir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254% ↑293%)</p> <p>Cobicistat: AUC ↑5% (↑0% ↑9%) C_{max} ↓4% (↓8% ↔0%) C_{min} ↑35% (↑21% ↑51%)</p>	<p>Cuando se administra de forma conjunta tenofovir alafenamida/emtricitabina y EVOTAZ, la dosis recomendada de tenofovir alafenamida/emtricitabina es 10/200 mg una vez al día.</p>
<p>Tenofovir alafenamida 10 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con cobicistat 150 mg una vez al día)</p>	<p>Se espera que la administración conjunta de tenofovir alafenamida con cobicistat aumente las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida y tenofovir.</p> <p>Atazanavir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↓2% (↓4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ y tenofovir alafenamida 25 mg para el tratamiento de la infección por el VHB.</p>
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINNs)</i>		
<p>Efavirenz 600 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>Atazanavir Atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atazanavir C_{max} ↓59% (↓77% ↓49%) Atazanavir C_{min} ↓93% (↓95% ↓90%)</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con efavirenz. Efavirenz disminuye las concentraciones de atazanavir y se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de cobicistat. Esto puede producir una pérdida de efecto terapéutico de EVOTAZ y el desarrollo de resistencias a atazanavir (ver sección 4.4).</p>
<p>Efavirenz 600 mg dosis única (cobicistat 150 mg una vez al día)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C_{max}: ↓13% (↓20% ↓6%) C_{min}: No determinado</p> <p>El mecanismo de interacción entre efavirenz y atazanavir, o efavirenz y cobicistat es la inducción del CYP3A4 por efavirenz.</p>	

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
Etravirina	<p>Se espera que la administración conjunta de etravirina y EVOTAZ disminuya las concentraciones plasmáticas de atazanavir y cobicistat.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por etravirina.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con etravirina porque puede producir pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias a atazanavir.</p>
<p>Nevirapina 200 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p> <p>Estudio realizado en pacientes infectados por VIH</p>	<p>Nevirapina AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Nevirapina C_{max} ↑17% (↑9% ↑25%) Nevirapina C_{min} ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atazanavir C_{max} ↓28% (↓40% ↓14%) Atazanavir C_{min} ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>Se espera que la administración conjunta de nevirapina y cobicistat disminuya las concentraciones plasmáticas de cobicistat, mientras que las concentraciones plasmáticas de nevirapina pueden aumentar.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por nevirapina y la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ y nevirapina ya que puede producir una pérdida de efecto terapéutico de EVOTAZ y el desarrollo de resistencias a atazanavir. Se espera que la administración conjunta de nevirapina y EVOTAZ aumente las concentraciones plasmáticas de nevirapina lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad asociada a nevirapina (ver sección 4.4).</p>
Rilpivirina	<p>Se espera que EVOTAZ aumente las concentraciones plasmáticas de rilpivirina.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A.</p>	<p>La administración conjunta de EVOTAZ y rilpivirina puede realizarse sin ajuste de dosis, ya que el aumento esperado en las concentraciones de rilpivirina no se considera clínicamente relevante.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir	<p>Se espera que la administración conjunta con EVOTAZ aumente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición de la UGT1A1 por atazanavir.</p>	EVOTAZ y dolutegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis.
Raltegravir 400 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg)	<p>Raltegravir AUC ↑72% Raltegravir C_{max} ↑53% Raltegravir C_{12hr} ↑95%</p> <p>El mecanismo es la inhibición de la UGT1A1 por atazanavir.</p>	No se requiere ajuste de dosis de raltegravir si se administra de forma conjunta con EVOTAZ.
<i>Antagonistas CCR5</i>		
Maraviroc	<p>Maraviroc es un sustrato del CYP3A y su concentración plasmática aumenta cuando se administra de forma conjunta con inhibidores potentes del CYP3A.</p> <p>No se espera que maraviroc tenga impacto sobre las concentraciones de atazanavir y cobicistat.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	Cuando se administren de forma conjunta maraviroc y EVOTAZ, los pacientes deben recibir 150 mg de maraviroc dos veces al día. Para más detalles, consultar la Ficha Técnica de maraviroc.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
ANTIBIÓTICOS		
<p>Clarithromicina 500 mg dos veces al día (atazanavir 400 mg una vez al día)</p>	<p>Clarithromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromicina C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromicina C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromicina 14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromicina C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromicina C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>La claritromicina puede aumentar las concentraciones de atazanavir y cobicistat. Se espera que la exposición a claritromicina aumente si se administra de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o cobicistat y claritromicina.</p>	<p>Se deben considerar antibióticos alternativos.</p>
ANTIDIABÉTICOS		
<p>Metformina</p>	<p>Cobicistat inhibe reversiblemente la MATE1, y las concentraciones de metformina pueden aumentar cuando se administra de forma conjunta con EVOTAZ.</p>	<p>Se recomienda una monitorización estrecha del paciente y el ajuste de la dosis de metformina en pacientes que estén tomando EVOTAZ.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir.	Se aconseja tener precaución. No se dispone de recomendaciones posológicas específicas para la administración conjunta de EVOTAZ con ketoconazol o itraconazol. Si se precisa la administración conjunta, la dosis diaria de ketoconazol o itraconazol no debe superar los 200 mg.
Itraconazol	Itraconazol, como ketoconazol, es un potente inhibidor así como un sustrato del CYP3A4. Las concentraciones de ketoconazol, itraconazol, y/o cobicistat pueden aumentar con la administración conjunta de ketoconazol o itraconazol con EVOTAZ. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir, cobicistat y ketoconazol o itraconazol.	
Voriconazol	Efectos desconocidos	No se debe administrar de forma conjunta voriconazol con EVOTAZ a no ser que la evaluación beneficio/riesgo justifique el uso de voriconazol (ver sección 4.4). Se puede necesitar monitorización clínica tras la administración conjunta con EVOTAZ.
Fluconazol 200 mg una vez al día (atazanavir 300 mg y ritonavir 100 mg una vez al día)	Las concentraciones de atazanavir y fluconazol no se modificaron significativamente cuando atazanavir/ritonavir se administró de forma conjunta con fluconazol. La concentración de fluconazol puede aumentar si se administra de forma conjunta con cobicistat.	Se recomienda monitorización clínica tras la administración conjunta con EVOTAZ.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
ANTIGOTOSOS		
Colchicina	<p>Las concentraciones plasmáticas de colchicina pueden aumentar cuando se administra de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>EVOTAZ no se debe administrar de forma conjunta con colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática.</p> <p>Dosis recomendada de colchicina cuando se administra con EVOTAZ en pacientes sin insuficiencia renal o hepática: se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o una interrupción del tratamiento con colchicina en pacientes con función renal o hepática normal, si se requiere tratamiento con EVOTAZ.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
ANTIMICOBACTERIANOS		
<p>Rifabutina 150 mg dos veces a la semana (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* Rifabutina C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)* Rifabutina C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1.361%)* 25-O-desacetil-rifabutina C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-desacetil-rifabutina C_{min} ↑1.045% (↑715% ↑1.510%)*</p> <p>* Cuando se comparó con rifabutina 150 mg una vez al día sola. Rifabutina total y 25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ y rifabutina. Si la combinación es necesaria, la dosis recomendada de rifabutina es de 150 mg 3 veces por semana en días establecidos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Se deberá asegurar un aumento de la monitorización de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, incluyendo neutropenia y uveítis debido a un aumento esperado en la exposición a rifabutina. Se recomienda una posterior reducción de dosis de rifabutina a 150 mg dos veces a la semana en los días establecidos para los pacientes que no toleren dosis de 150 mg 3 veces por semana. Se debe tener en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conducir a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. Se deben considerar las guías oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH.</p>
<p>Rifabutina 150 mg cada dos días/elvitegravir 150 mg una vez al día/cobicistat 150 mg una vez al día</p>	<p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66%</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔8% C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6%</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394%</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>Se debe tener en cuenta que la dosis dos veces a la semana de 150 mg podría no aportar una exposición óptima a rifabutina y por tanto conducir a un riesgo de resistencia a rifamicina y al fracaso del tratamiento. Se deben considerar las guías oficiales sobre el tratamiento adecuado de la tuberculosis en pacientes infectados por VIH.</p>
<p>Rifampicina 600 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)</p>	<p>La rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y se ha demostrado que causa una disminución del 72% en el AUC de atazanavir, lo que puede producir fracaso virológico y desarrollo de resistencias.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por rifampicina.</p>	<p>La rifampicina reduce sustancialmente las concentraciones plasmáticas de atazanavir, lo que puede producir una pérdida de efecto terapéutico de EVOTAZ y el desarrollo de resistencias a atazanavir. La combinación de rifampicina y EVOTAZ está contraindicada (ver sección 4.3).</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
AGENTES ÁCIDO REDUCTORES		
<i>Antagonistas del receptor-H₂</i>		
Sin Tenofovir		
Famotidina 20 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una vez al día) en pacientes infectados por VIH	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Para los pacientes que no tomen tenofovir , se debe administrar EVOTAZ una vez al día con alimentos simultáneamente con, y/o al menos 10 horas después, una dosis del antagonista del receptor-H ₂ . La dosis del antagonista del receptor-H ₂ no debe exceder una dosis comparable a 20 mg de famotidina dos veces al día.
Con Tenofovir DF 300 mg una vez al día		
Famotidina 20 mg dos veces al día (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg una vez al día, administración simultánea)	Atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Atazanavir C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) Atazanavir C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) El mecanismo de interacción es la disminución de la solubilidad de atazanavir ya que el pH intra-gástrico aumenta con los bloqueantes H ₂ .	Para los pacientes que tomen tenofovir DF , no se recomienda administrar de forma conjunta EVOTAZ con un antagonista del receptor-H ₂ .
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día, 2 horas después del omeprazol)	Atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atazanavir C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) Atazanavir C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	No se recomienda la administración conjunta de EVOTAZ con los inhibidores de la bomba de protones.
Omeprazol 40 mg una vez al día (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día, 2 horas después del omeprazol)	Atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atazanavir C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) Atazanavir C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
Omeprazol 20 mg una vez al día am (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día pm, 12 horas después del omeprazol)	Atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atazanavir C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) Atazanavir C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) El mecanismo de interacción es la disminución de la solubilidad de atazanavir ya que el pH intra-gástrico aumenta con los inhibidores de la bomba de protones.	
<i>Antiácidos</i>		
Antiácidos y medicamentos que contienen tampones	Las concentraciones plasmáticas reducidas de atazanavir pueden ser la consecuencia del aumento del pH gástrico si se administran antiácidos, incluidos medicamentos tamponados, con EVOTAZ.	EVOTAZ se debe administrar 2 horas antes o 1 hora después de los antiácidos o medicamentos tamponados.
ANTAGONISTAS DEL ALFA 1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosina	Posible aumento de las concentraciones de alfuzosina que puede producir hipotensión. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.	La administración conjunta de EVOTAZ con alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.3)
ANTICOAGULANTES		
Dabigatrán	La administración conjunta con EVOTAZ puede aumentar los niveles en plasma de dabigatrán con efectos similares a los observados con otros inhibidores potentes de P-gp. El mecanismo de interacción es la inhibición de P-gp por cobicistat.	La administración conjunta de EVOTAZ con dabigatrán está contraindicada (ver sección 4.3).
Warfarina	La administración conjunta con EVOTAZ tiene el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de warfarina. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.	La administración conjunta con EVOTAZ tiene el potencial de producir hemorragias graves y/o potencialmente mortales debido al aumento de la exposición a warfarina y no se ha estudiado. Se recomienda monitorizar el INR.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	<p>La administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes orales directos (ACODs), que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragias.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 y/o la P-gp por cobicistat.</p>	No se recomienda la administración conjunta de apixaban, edoxaban o rivaroxaban con EVOTAZ.
ANTIPLAQUETARIOS		
Ticagrelor	<p>La administración conjunta de EVOTAZ y ticagrelor puede aumentar las concentraciones del agente antiplaquetario.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A y/o la P-gp por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>La administración concomitante de EVOTAZ con ticagrelor está contraindicada.</p> <p>Se recomienda el uso de otros antiplaquetarios que no estén afectados por la inhibición o inducción del CYP (p. ej. prasugrel) (ver sección 4.3).</p>
Clopidogrel	<p>La administración conjunta de EVOTAZ con clopidogrel puede producir una posible reducción de la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o cobicistat.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de EVOTAZ con clopidogrel.</p> <p>Se recomienda el uso de otros antiplaquetarios que no estén afectados por la inhibición o inducción del CYP (p. ej. prasugrel).</p>
Prasugrel	<p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o cobicistat. Se espera que la actividad antiplaquetaria sea adecuada.</p>	No es necesario el ajuste de la dosis de prasugrel.
ANTIPILEPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	<p>Se espera que estos antiepilépticos disminuyan las concentraciones plasmáticas de atazanavir y/o cobicistat.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A por el antiepiléptico.</p>	La administración conjunta de EVOTAZ y estos antiepilépticos está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
AGENTES ANTIHISTAMÍNICOS		
Astemizol Terfenadina	No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho.	La administración conjunta de EVOTAZ con astemizol y terfenadina está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOSUPRESORES		
<i>Antineoplásicos</i>		
Irinotecan	Atazanavir inhibe la UGT y puede interferir con el metabolismo del irinotecan, produciendo un aumento de las toxicidades de irinotecan.	Si EVOTAZ se administra de forma conjunta con irinotecan, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente por si aparecen reacciones adversas relacionadas con irinotecan.
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por cobicistat.	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ produciendo un potencial aumento de los acontecimientos adversos normalmente asociados con estos medicamentos para el tratamiento del cáncer.
<i>Inmunosupresores</i>		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus	Las concentraciones de estos inmunosupresores pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de los agentes inmunosupresores cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ.
ANTIPSIÓTICOS		
Pimozida Quetiapina Lurasidona	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A por atazanavir y cobicistat.	La combinación de pimozida, quetiapina o lurasidona y EVOTAZ está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
AGENTES CARDIOVASCULARES		
<i>Antiarrítmicos</i>		
Disopiramida Flecainida Mexiletina Propafenona	<p>Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>La administración conjunta con EVOTAZ tiene el potencial de producir reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales. Se debe asegurar precaución y se recomienda monitorizar la concentración terapéutica de estos medicamentos si se utilizan de forma conjunta con EVOTAZ.</p>
Amiodarona Dronedarona Quinidina Lidocaína sistémica	<p>Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>La amiodarona, dronedarona, quinidina y lidocaína sistémica tienen un margen terapéutico estrecho y están contraindicadas debido a la inhibición potencial del CYP3A por EVOTAZ (ver sección 4.3).</p>
Digoxina (0,5 mg dosis única)/cobicistat (150 mg dosis múltiples)	<p>Las concentraciones plasmáticas de digoxina pueden aumentar cuando se administra de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>Digoxina: AUC: ↔ C_{max}: ↑41% C_{min}: no determinado</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición de la P-gp por cobicistat.</p>	<p>La concentración máxima de digoxina aumenta cuando se administra de forma conjunta con cobicistat. Cuando se administra de forma conjunta con EVOTAZ, ajustar la dosis de digoxina y monitorizar las concentraciones de digoxina. Inicialmente se debe prescribir la dosis más baja de digoxina.</p>
<i>Antihipertensivos</i>		
Metoprolol Timolol	<p>Las concentraciones de los beta-bloqueantes pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP2D6 por cobicistat.</p>	<p>Se recomienda monitorización clínica cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ y puede ser necesaria una reducción de la dosis del beta-bloqueante.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<i>Bloqueantes de los canales de calcio</i>		
Bepridilo	No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho.	La administración conjunta con bepridilo está contraindicada (ver sección 4.3).
Diltiazem 180 mg una vez al día (atazanavir 400 mg una vez al día)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetil-diltiazem C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetil-diltiazem C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de atazanavir. Hubo un aumento del intervalo máximo PR comparado con atazanavir solo.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	La exposición a diltiazem y a un metabolito, desacetil-diltiazem, aumenta cuando diltiazem se administra de forma conjunta con atazanavir, un componente de EVOTAZ. Se debe considerar una reducción inicial de la dosis de diltiazem en un 50%, y se recomienda la monitorización del electrocardiograma.
Amlodipino Felodipino Nicardipina Nifedipina Verapamilo	<p>Las concentraciones de estos bloqueantes de los canales de calcio pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>Se aconseja tener precaución. Se debe considerar la valoración de la dosis de los bloqueantes de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización del electrocardiograma.</p> <p>Se recomienda la monitorización clínica del efecto terapéutico y de los acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administran de forma conjunta con EVOTAZ.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<i>Antagonistas del receptor endoteliano</i>		
Bosentan	<p>La administración conjunta de bosentan con cobicistat puede producir una disminución de las concentraciones plasmáticas de cobicistat.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por bosentan.</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de atazanavir pueden disminuir como consecuencia de una reducción en las concentraciones plasmáticas de cobicistat, lo que puede producir una pérdida de efecto terapéutico y el desarrollo de resistencias.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta (ver sección 4.4).</p>
CORTICOSTEROIDES		
Dexametasona y otros corticoesteroides metabolizados por CYP3A	<p>La administración conjunta con dexametasona u otros corticosteroides (todas las vías de administración) que inducen el CYP3A puede producir una pérdida de efecto terapéutico de EVOTAZ y desarrollo de resistencia a atazanavir.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inducción del CYP3A4 por dexametasona y la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y/o cobicistat.</p>	<p>La administración conjunta con corticosteroides metabolizados por el CYP3A, especialmente para un uso a largo plazo, puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos del corticosteroide, incluidos el síndrome de Cushing y la supresión adrenal. Se debe considerar el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo de efectos sistémicos del corticosteroide.</p> <p>Para la administración conjunta de corticosteroides tópicos sensibles a la inhibición del CYP3A4, consulte en la Ficha Técnica del corticosteroide en cuestión si hay condiciones o usos que aumentan su absorción sistémica.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<p>Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).</p>	<p>Interacción no estudiada con ninguno de los componentes de EVOTAZ.</p> <p>Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden aumentar al administrarse de forma concomitante con EVOTAZ, dando como resultado concentraciones de cortisol en suero reducidas.</p>	<p>El uso concomitante de EVOTAZ y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p.ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal.</p> <p>No se recomienda la administración conjunta con corticosteroides metabolizados por CYP3A a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo, en cuyo caso, los pacientes deben tener un seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides. Se deben considerar otros corticosteroides alternativos que sean menos dependientes del metabolismo de CYP3A, por ejemplo, beclometasona por vía nasal o por vía inhalatoria, particularmente para un uso a largo plazo.</p>
ANTIDEPRESIVOS		
<i>Otros antidepresivos</i>		
<p>Trazodona</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas de trazodona pueden aumentar cuando se administra de forma conjunta con EVOTAZ.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>Si trazodona se administra de forma conjunta con EVOTAZ, la combinación se debe utilizar con precaución y se debe considerar una dosis menor de trazodona.</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
DISFUNCIÓN ERÉCTIL		
<i>Inhibidores de la PDE5</i>		
<p>Sildenafil Tadalafil Vardenafilo Avanafilo</p>	<p>Sildenafil, tadalafil, y vardenafilo se metabolizan mediante el CYP3A4. La administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a la PDE5, incluidos hipotensión, cambios en la visión y priapismo.</p> <p>El mecanismo de esta interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	<p>Se debe advertir a los pacientes sobre estos posibles efectos adversos cuando se utilizan inhibidores de la PDE5 para la disfunción eréctil con EVOTAZ (ver sección 4.4).</p> <p>Para el tratamiento de la disfunción eréctil, se recomienda que cuando se administren de forma conjunta con EVOTAZ, sildenafil se debe utilizar con precaución a dosis reducidas de 25 mg cada 48 horas; tadalafil se debe utilizar con precaución a dosis reducidas de 10 mg cada 72 horas; vardenafilo se debe utilizar con precaución a dosis reducidas de no más de 2,5 mg cada 72 horas.</p> <p>Aumentar la monitorización de las reacciones adversas.</p> <p>La combinación de avanafilo y EVOTAZ está contraindicada (ver sección 4.3).</p> <p>Ver también HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR en esta tabla para mayor información sobre la administración conjunta de EVOTAZ con sildenafil.</p>
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS MEDICINALES		
<p>Hierba de San Juan <i>(Hypericum perforatum)</i></p>	<p>Se puede esperar que la utilización concomitante de la hierba de San Juan con EVOTAZ produzca una reducción significativa de los niveles plasmáticos de cobicistat y atazanavir. Este efecto se puede deber a una inducción del CYP3A4. Hay riesgo de pérdida de efecto terapéutico y desarrollo de resistencias a atazanavir (ver sección 4.3).</p>	<p>La administración conjunta de EVOTAZ con productos que contengan hierba de San Juan está contraindicada (ver sección 4.3).</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Progestina/estrógeno	<p>Las concentraciones de etinilestradiol y noretindrona aumentan cuando un anticonceptivo oral combinado que contiene estos agentes se administra de forma conjunta con atazanavir. El mecanismo de interacción es la inhibición del metabolismo por atazanavir.</p> <p>Se desconocen los efectos de la administración conjunta de EVOTAZ sobre progestina y estrógeno.</p>	Se debe evitar la administración conjunta de EVOTAZ y anticonceptivos hormonales. Se recomienda un método de anticoncepción fiable alternativo (no hormonal).
Drospirenona/etinilestradiol 3 mg/0,02 mg dosis única (atazanavir 300 mg una vez al día con cobicistat 150 mg una vez al día)	<p>Drospirenona AUC: ↑ 130% Drospirenona C_{max}: ↔ Drospirenona C_{min}: No calculada</p> <p>Etinilestradiol AUC: ↔ Etinilestradiol C_{max}: ↔ Etinilestradiol C_{min}: No calculada</p>	Las concentraciones plasmáticas de drospirenona aumentan después de la administración conjunta de drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat. Se recomienda una monitorización clínica si se administra de forma concomitante drospirenona/etinilestradiol con atazanavir/cobicistat debido a la posibilidad de hipercalcemia.
AGENTES QUE MODIFICAN EL CONTENIDO LIPÍDICO		
Lomitapida	<p>No se ha estudiado la administración conjunta de lomitapida con ninguno de los componentes de EVOTAZ.</p> <p>Lomitapida es altamente dependiente del CYP3A4 para su metabolismo y la administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento de las concentraciones de lomitapida.</p>	<p>Existe un riesgo potencial de un aumento marcado de los niveles de transaminasas y de hepatotoxicidad asociada con un aumento de las concentraciones plasmáticas de lomitapida.</p> <p>La administración conjunta de lomitapida con EVOTAZ está contraindicada (ver sección 4.3).</p>

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa</i>		
Simvastatina Lovastatina	Simvastatina y lovastatina son altamente dependientes del CYP3A4 para su metabolismo y la administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento de sus concentraciones.	La administración conjunta de simvastatina o lovastatina con EVOTAZ está contraindicada debido al riesgo aumentado de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).
Atorvastatina 10 mg dosis única (atazanavir 300 mg una vez al día con cobicistat 150 mg una vez al día)	Atorvastatina AUC: ↑ 822% Atorvastatina C _{max} : ↑ 1785% Atorvastatina C _{min} : No calculada <i>Atazanavir AUC ↓5%</i> <i>Atazanavir C_{max} ↓7%</i> <i>Atazanavir C_{min} ↓10%</i>	Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentan cuando se administran de forma conjunta con atazanavir/cobicistat No se recomienda la administración conjunta de atorvastatina con EVOTAZ.
Pravastatina Fluvastatina Pitavastatina	Aunque no se ha estudiado, existe la posibilidad de un aumento en la exposición a pravastatina o fluvastatina cuando se administran de forma conjunta con inhibidores de la proteasa. Pravastatina no se metaboliza por el CYP3A4. Fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9. Las concentraciones plasmáticas de pitavastatina pueden aumentar si se administra de forma conjunta con EVOTAZ.	Se debe tener precaución.
Rosuvastatina (10 mg dosis única) (atazanavir 300 mg una vez al día con cobicistat 150 mg una vez al día)	Rosuvastatina AUC: ↑ 242% Rosuvastatina C _{max} : ↑ 958% Rosuvastatina C _{min} : No calculada <i>Atazanavir AUC: ↔</i> <i>Atazanavir C_{max}: ↔</i> <i>Atazanavir C_{min}: ↑ 6%</i>	Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina aumentan cuando se administran de forma conjunta con atazanavir/cobicistat. Cuando sea necesaria la administración concomitante, no excederá los 10 mg de rosuvastatina al día, y se recomienda la monitorización clínica de la seguridad (por ejemplo, miopatía).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
AGONISTAS BETA INHALADOS		
Salmeterol	<p>La administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento en las concentraciones de salmeterol y un aumento de los acontecimientos adversos asociados a salmeterol.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	No se recomienda la administración conjunta de salmeterol con EVOTAZ (ver sección 4.4).
DERIVADOS ERGÓTICOS		
Dihidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina	No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho.	La administración conjunta de EVOTAZ y estos derivados ergóticos está contraindicada (ver sección 4.3).
NEUROLÉPTICOS		
Perfenazina Risperidona Tioridazina	<p>La administración conjunta de neurolépticos con EVOTAZ puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de los neurolépticos.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 y/o CYP2D6 por atazanavir y/o cobicistat.</p>	Se puede precisar una reducción de la dosis de los neurolépticos metabolizados por el CYP3A o CYP2D6 cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ.
OPIOIDES		
Buprenorfina, una vez al día, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día)	<p>Buprenorfina AUC ↑67%</p> <p>Buprenorfina C_{max} ↑37%</p> <p>Buprenorfina C_{min} ↑69%</p> <p>Norbuprenorfina AUC ↑105%</p> <p>Norbuprenorfina C_{max} ↑61%</p> <p>Norbuprenorfina C_{min} ↑101%</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 y UGT1A1 por atazanavir.</p> <p>Las concentraciones de atazanavir no se vieron significativamente afectadas.</p>	La administración conjunta requiere monitorización clínica de la sedación y los efectos cognitivos. Se debe considerar una reducción de la dosis de buprenorfina.

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
Buprenorfina/naloxona en combinación con cobicistat	<p>Buprenorfina AUC: ↑35%</p> <p>Buprenorfina C_{max}: ↔</p> <p>Buprenorfina C_{min}: ↑66%</p> <p>Naloxona AUC: ↓28%</p> <p>Naloxona C_{max}: ↓28%</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por cobicistat.</p>	
Metadona, dosis de mantenimiento estable (atazanavir 400 mg una vez al día)	No se observó ningún efecto significativo en las concentraciones de metadona cuando se administró de forma conjunta con atazanavir. Dado que cobicistat ha demostrado que no tiene ningún efecto significativo sobre las concentraciones de metadona, no se espera interacción si la metadona se administra de forma conjunta con EVOTAZ.	No es necesario un ajuste de dosis si la metadona se administra de forma conjunta con EVOTAZ.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR		
<i>Inhibidores de la PDE5</i>		
Sildenafil	<p>La administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento en las concentraciones del inhibidor de la PDE5 y un aumento de los acontecimientos adversos asociados al inhibidor de la PDE5.</p> <p>El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por atazanavir y cobicistat.</p>	No se ha establecido una dosis segura y eficaz en combinación con EVOTAZ cuando sildenafil se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Sildenafil está contraindicado cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).

Medicamentos por área terapéutica	Interacción	Recomendaciones en relación a la administración conjunta
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Midazolam Triazolam	Midazolam y triazolam se metabolizan extensamente mediante el CYP3A4. La administración conjunta con EVOTAZ puede producir un aumento elevado en la concentración de estas benzodiazepinas. En base a los datos observados con otros inhibidores del CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Los datos sobre la utilización concomitante de midazolam por vía parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam.	EVOTAZ no se debe administrar de forma conjunta con triazolam ni con midazolam por vía oral (ver sección 4.3), mientras que se debe tener precaución con la administración de forma conjunta de EVOTAZ y midazolam por vía parenteral. Si EVOTAZ se administra de forma conjunta con midazolam por vía parenteral, se debe realizar en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en un entorno similar que asegure una estrecha monitorización clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Las concentraciones de estos sedantes/hipnóticos pueden aumentar cuando se administran de forma conjunta con EVOTAZ. El mecanismo de interacción es la inhibición del CYP3A4 por cobicistat.	Para estos sedantes/hipnóticos, puede ser necesario una reducción de la dosis y se recomienda la monitorización de la concentración.
AGENTES DE MOTILIDAD GASTROINTESTINAL		
Cisaprida	No se debe utilizar EVOTAZ en combinación con medicamentos que son sustratos del CYP3A4 y que tienen un margen terapéutico estrecho.	La administración conjunta de EVOTAZ y cisaprida está contraindicada (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda utilizar EVOTAZ durante el embarazo, y no se debe iniciar su uso en pacientes embarazadas; se recomienda el uso de un régimen alternativo (ver secciones 4.2 y 4.4). Esto se debe a una exposición sustancialmente menor a cobicistat y, en consecuencia, a una menor exposición a los

agentes antirretrovirales administrados conjuntamente, incluido atazanavir, durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, en comparación con el postparto.

Los estudios realizados en animales con EVOTAZ son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Lactancia

Se ha detectado atazanavir, un componente activo de EVOTAZ, en la leche materna. Se desconoce si cobicistat/metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado que cobicistat/metabolitos se excretan en la leche. Teniendo en cuenta la posibilidad de transmisión del VIH y de reacciones adversas graves en niños lactantes, se debe advertir a las madres que no den el pecho si están tomando EVOTAZ.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de EVOTAZ sobre la fertilidad en humanos. En un estudio de fertilidad preclínica y de desarrollo embrionario temprano realizado en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual sin efectos sobre el apareamiento o la fertilidad (ver sección 5.3). No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de cobicistat sobre la fertilidad. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales de cobicistat sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

EVOTAZ ejerce una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos después de la administración de pautas de tratamiento que contengan atazanavir y cobicistat (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de EVOTAZ se basa en los datos disponibles de ensayos clínicos realizados con atazanavir, atazanavir potenciado con cobicistat o ritonavir, y de datos posteriores a la comercialización.

Como EVOTAZ contiene atazanavir y cobicistat, cabe esperar las reacciones adversas asociadas a cada uno de los componentes individuales.

En un estudio fase III (GS-US-216-0114), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en el grupo de atazanavir potenciado con cobicistat se asociaron con niveles elevados de bilirrubina (ver Tabla 2).

En dos ensayos controlados, donde los pacientes recibieron atazanavir en monoterapia (400 mg una vez al día) o atazanavir (300 mg al día) potenciado con ritonavir (100 mg al día), las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron náuseas, diarrea e ictericia. En la mayoría de los casos, la ictericia se notificó entre unos pocos días y unos pocos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se ha notificado enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH tratados con atazanavir, con o sin ritonavir, durante la vigilancia poscomercialización (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
poco frecuentes	hipersensibilidad
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
frecuentes	aumento del apetito
poco frecuentes	disminución de peso, aumento de peso, anorexia
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuentes	insomnio, sueños anormales
poco frecuentes	depresión, trastorno del sueño, desorientación, ansiedad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
frecuentes	dolor de cabeza, mareo, somnolencia, disgeusia
poco frecuentes	neuropatía periférica, síncope, amnesia
<i>Trastornos oculares</i>	
muy frecuentes	ictericia ocular
<i>Trastornos cardiacos</i>	
poco frecuentes	torsades de pointes ^a
raras	prolongación QTc ^a , edema, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
poco frecuentes	hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
poco frecuentes	disnea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
muy frecuentes	náuseas
frecuentes	vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, sequedad de boca
poco frecuentes	pancreatitis, gastritis, estomatitis aftosa
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
muy frecuentes	ictericia
frecuentes	hiperbilirrubinemia
poco frecuentes	hepatitis, colelitiasis ^a , colestasis ^a
raras	hepatoesplenomegalia, colecistitis ^a
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
frecuentes	rash
poco frecuentes	prurito, eritema multiforme ^{a,b} , erupciones cutáneas tóxicas ^{a,b} , síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ^{a,b} , angioedema ^a , urticaria, alopecia
raras	síndrome de Stevens-Johnson ^{a,b} , rash vesiculobuloso, eccema, vasodilatación

Clasificación por Órganos y Sistemas Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
poco frecuentes	mialgia, atrofia muscular, artralgia
raras	miopatía
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
poco frecuentes	nefrolitiasis ^a , hematuria, proteinuria, polaquiuria, nefritis intersticial, enfermedad renal crónica ^a
raras	dolor renal
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuentes	ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuentes	fatiga
poco frecuentes	fiebre, astenia, dolor torácico, malestar
raras	marcha anormal

^a Estas reacciones adversas se identificaron a través de los sistemas de vigilancia poscomercialización; sin embargo, las frecuencias se han estimado con un cálculo estadístico de acuerdo al número total de pacientes expuestos a atazanavir (con y sin ritonavir) en los ensayos clínicos aleatorizados controlados y otros ensayos clínicos disponibles (n = 2321).

^b Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas para más detalle.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de reconstitución inmune y trastornos autoinmunitarios

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes que presentan factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Rash y síndromes asociados

Los rash son normalmente erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas que ocurren en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento con atazanavir.

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme, erupciones cutáneas tóxicas y síndrome de rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de atazanavir (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

Se ha demostrado que cobicistat, un componente de EVOTAZ, disminuye el aclaramiento estimado de creatinina debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina. Por lo general, un aumento de la

creatinina sérica simplemente a causa del efecto inhibitorio de cobicistat no suele ser superior a 0,4 mg/dl.

En el estudio GS-US-216-0114, se produjeron disminuciones del aclaramiento estimado de creatinina, en un momento temprano del tratamiento con cobicistat, después de lo cual se estabilizó. El cambio medio (\pm DE) de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) por el método de Cockcroft-Gault después de 144 semanas de tratamiento fue de $-15,1 \pm 16,5$ ml/min en el grupo que recibió atazanavir potenciado con cobicistat más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir DF, y de $-8,0 \pm 16,8$ ml/min en el grupo que recibió atazanavir potenciado con ritonavir más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir DF.

Efectos sobre el hígado

En el estudio GS-US-216-0114, tras 144 semanas de tratamiento, la hiperbilirrubinemia ($> 1 \times$ LSN) fue frecuente: 97,7% en el grupo que recibió atazanavir potenciado con cobicistat más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir DF, y 97,4% en el grupo que recibió atazanavir potenciado con ritonavir más la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir DF. No obstante, un porcentaje mayor de sujetos del grupo de atazanavir potenciado con cobicistat presentó aumentos de la bilirrubina total $> 2 \times$ LSN que los del grupo de atazanavir potenciado con ritonavir (88,0% frente al 80,9%). Las tasas de discontinuación del medicamento en estudio debido a acontecimientos adversos relacionados con la bilirrubina fueron bajas y similares en ambos grupos (4,9% en el grupo potenciado con cobicistat y 4,0% en el grupo potenciado con ritonavir). Se registró un aumento de $> 3 \times$ LSN de la alanina aminotransferasa o de la aspartato aminotransferasa en el 12,8% de los sujetos del grupo potenciado con cobicistat y en el 9,0% de los sujetos del grupo potenciado con ritonavir.

Alteraciones de laboratorio

La alteración de laboratorio notificada con más frecuencia en pacientes que recibieron regímenes de tratamiento conteniendo atazanavir y uno o más ITIANs fue el aumento de la bilirrubina total notificada predominantemente como elevación de bilirrubina indirecta [no conjugada] (87% Grado 1, 2, 3 o 4). Se observó elevación de bilirrubina total Grado 3 o 4 en un 37% (6% Grado 4). Entre los pacientes pretratados con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día durante una duración media de 95 semanas, un 53% presentó elevaciones de bilirrubina total Grado 3-4. Entre los pacientes naive tratados con atazanavir 300 mg una vez al día con ritonavir 100 mg una vez al día durante una duración media de 96 semanas, un 48% presentó elevaciones de bilirrubina total Grado 3-4 (ver sección 4.4).

Otras alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (Grado 3 ó 4) notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron regímenes conteniendo atazanavir y uno o más ITIANs incluyeron: elevación de creatinquinasa (7%), elevación de alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT) (5%), descenso de los neutrófilos (5%), elevación de aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámica-oxaloacética sérica (AST/SGOT) (3%), y elevación de lipasa (3%).

El 2% de los pacientes tratados con atazanavir experimentaron elevaciones de ALT/AST Grado 3-4 y de bilirrubina total Grado 3-4.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos desde los 3 meses hasta < 12 años

En ensayos clínicos, los pacientes pediátricos desde 3 meses hasta 18 años de edad, tuvieron una duración media de tratamiento con atazanavir de 115 semanas. El perfil de seguridad en estos ensayos fue en general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos se notificó bloqueo auriculoventricular asintomático, tanto de primer grado (23%) como de segundo grado (1%). La alteración de laboratorio notificada más frecuentemente en pacientes pediátricos que recibían atazanavir fue elevación de la bilirrubina total ($\geq 2,6$ veces el LSN, Grado 3-4) que ocurrió en el 45% de los pacientes.

Pacientes pediátricos desde los 12 hasta < 18 años y que pesen más de 35 kg

La seguridad de atazanavir administrado con cobicistat más dos ITIANs (N = 14) se evaluó en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con supresión virológica con edades comprendidas entre los 12 a < 18 años durante 48 semanas en un ensayo clínico abierto (GS-US-216-0128). En este ensayo, el perfil de seguridad de atazanavir y cobicistat fue similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o hepatitis C

Los pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C presentaron más probabilidad de aumento de los niveles basales de transaminasas hepáticas que aquellos sin hepatitis viral crónica. No se observaron diferencias en la frecuencia de aumento de bilirrubina entre estos pacientes y aquellos que no presentaban hepatitis viral. La frecuencia de tratamiento para los nuevos casos de hepatitis o elevaciones de transaminasas en pacientes coinfectados fue comparable entre atazanavir y otros regímenes comparadores (ver sección 4.4).

Pacientes con coinfección crónica por el virus de la hepatitis B o hepatitis C

En el estudio GS-US-216-0114, el 3,6% de los sujetos eran positivos para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y el 5,3% eran seropositivos para el virus de la hepatitis C. Los sujetos con alteraciones significativas en las pruebas de la función hepática presentaron generalmente transaminasas basales anormales (AST o ALT), coinfección crónica o aguda de hepatitis B o C subyacente, tratamiento concomitante con medicamentos hepatotóxicos (ej. isoniazida) o antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de alcohol.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través **del sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia en humanos de sobredosis aguda con EVOTAZ es limitada.

No hay un antídoto específico para la sobredosis con EVOTAZ. Si se produce sobredosis con EVOTAZ, el paciente debe ser monitorizado para evidencia de toxicidad. El tratamiento debe consistir en medidas generales de apoyo incluyendo monitorización de las constantes vitales y electrocardiograma, así como observación del estado clínico del paciente. Puesto que atazanavir y cobicistat se metabolizan ampliamente en el hígado y tienen una elevada unión a proteínas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa para eliminar cantidades significativas de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico; antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones, código ATC: J05AR15

Mecanismo de acción

EVOTAZ es una combinación a dosis fija del antiviral atazanavir reforzado con el potenciador farmacocinético cobicistat.

Atazanavir

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa (IP) azapeptídico del VIH-1. El compuesto inhibe selectivamente el proceso específico del virus de las proteínas víricas Gag-Pol en las células infectadas por VIH-1, previniendo así la formación de viriones maduros y la infección de otras células.

Cobicistat

Cobicistat es un inhibidor selectivo, basado en el mecanismo de los citocromos P450 de la subfamilia CYP3A. La inhibición del metabolismo mediado por CYP3A por acción de cobicistat potencia la exposición sistémica de los sustratos del CYP3A, como atazanavir, cuya biodisponibilidad es limitada y su semivida corta debido al metabolismo dependiente del CYP3A.

Actividad antiviral *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir muestra actividad anti-VIH-1 (incluyendo todas las cepas comprobadas) y anti-VIH-2 en cultivos celulares.

Cobicistat

Cobicistat no posee actividad antiviral.

Efectos farmacodinámicos

Efecto de cobicistat sobre la farmacocinética de atazanavir

El efecto antirretroviral de EVOTAZ se debe al componente atazanavir. La actividad de cobicistat como potenciador farmacocinético de atazanavir se ha demostrado en ensayos farmacocinéticos. En estos ensayos farmacocinéticos, la exposición a atazanavir 300 mg con cobicistat 150 mg fue consistente con la observada cuando se potenció con ritonavir 100 mg. EVOTAZ es bioequivalente a atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con cobicistat 150 mg una vez al día coadministrados como agentes individuales (ver sección 5.2).

Eficacia clínica y seguridad

En pacientes naive infectados por el VIH-1

Se evaluó la eficacia y la seguridad de atazanavir con cobicistat en pacientes infectados por el VIH-1, en el estudio GS-US-216-0114 de fase 3, aleatorizado, doble ciego, con control activo, en pacientes infectados por el VIH-1, con un aclaramiento de creatinina estimado basal superior a 70 ml/min que no habían recibido tratamiento previo (n = 692).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1, a recibir 300 mg de atazanavir con 150 mg de cobicistat una vez al día, o 300 mg de atazanavir con 100 mg de ritonavir una vez al día, cada uno administrado con una pauta fija que contenía 300 mg de tenofovir DF y 200 mg de emtricitabina administrados como un comprimido de combinación a dosis fija. La aleatorización se estratificó por el nivel de ARN del VIH-1 (≤ 100.000 copias/ml o > 100.000 copias/ml). Se evaluó la tasa de respuesta virológica en ambos grupos de tratamiento y se definió la respuesta virológica como carga viral indetectable (< 50 copias de ARN del VIH-1/ml). Se tenía conocimiento de que los virus eran sensibles a atazanavir, emtricitabina y tenofovir DF en el momento basal.

Las características demográficas y basales eran similares entre los grupos de atazanavir con cobicistat y atazanavir con ritonavir. La mediana de edad de los sujetos fue de 36 años (rango: 19-70). La mediana del ARN del VIH-1 plasmático basal fue de 4,81 \log_{10} copias/ml (rango: 3,21-6,44). La mediana del recuento basal de células CD4⁺ fue de 352 células/mm³ (rango: 1-1455) y el 16,9% tuvo recuentos de células CD4⁺ ≤ 200 células/mm³. El porcentaje de sujetos con cargas virales basales > 100.000 copias/ml fue del 39,7%. Los resultados de tratamiento en las semanas 48 y 144 del estudio GS-US-216-0114 se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultado virológico del tratamiento aleatorizado del estudio GS-US-216-0114 en las semanas 48^a y 144^b

	Semana 48		Semana 144	
	Atazanavir con cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir con ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir con cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir con ritonavir ^f (n = 348)
Éxito virológico ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	85%	87%	72%	74%
Diferencia entre tratamientos	-2,2% (IC 95% = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (IC 95% = -8,7%, 4,5%)	
Fracaso virológico^c	6%	4%	8%	5%
Ausencia de datos virológicos en la ventana de la semana 48 o de la semana 144	9%	9%	20%	21%
Suspensión del medicamento en estudio por AA o muerte ^d	6%	7%	11%	11%
Suspensión del medicamento en estudio por otros motivos y último ARN del VIH-1 disponible < 50 copias/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Ausencia de datos durante la ventana pero en tratamiento con el medicamento en estudio	0%	0%	< 1%	< 1%

^a La ventana de tratamiento de la semana 48 es entre los días 309 y 378 (incluidos)

^b La ventana de tratamiento de la semana 144 es entre los días 967 y 1.050 (incluidos)

^c Incluye sujetos que tenían ≥ 50 copias/ml en las ventanas de las semanas 48 o 144, sujetos que interrumpieron el estudio de manera temprana por ausencia o pérdida de eficacia, sujetos que interrumpieron por motivos distintos a un acontecimiento adverso, muerte o pérdida o falta de eficacia y que en el momento de la interrupción tenían un valor viral de ≥ 50 copias/ml.

^d Incluye pacientes que interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos (AA) o muerte en cualquier momento desde el día 1 hasta la ventana temporal, si esto dio lugar a la ausencia de datos virológicos sobre el tratamiento durante la ventana especificada.

^e Incluye sujetos que interrumpieron el tratamiento por motivos distintos a un acontecimiento adverso, muerte o pérdida o falta de eficacia, p. ej. retirada del consentimiento, pérdida de seguimiento.

^f Más el régimen de base de la combinación a dosis fija de emtricitabina 200 mg y tenofovir DF 300 mg.

Atazanavir con cobicistat y la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir DF no fue inferior en lograr ARN del VIH-1 < 50 copias/ml, en comparación con atazanavir con ritonavir y la combinación a dosis fija de emtricitabina y tenofovir DF.

En el estudio GS-US-216-0114, el aumento medio desde el basal en el recuento de células CD4+ en las semanas 48 y 144 fue de 213 y 310 células/mm³ en pacientes que recibieron atazanavir potenciado con cobicistat y 219 y 332 células/mm³ en pacientes que recibieron atazanavir potenciado con ritonavir, respectivamente.

Resistencia

El perfil de resistencias de EVOTAZ lo determina atazanavir. Cobicistat no selecciona ninguna mutación asociada a resistencia del VIH, debido a su falta de actividad antiviral.

Atazanavir

En ensayos clínicos de tratamiento antirretroviral en pacientes *naive* tratados con atazanavir sin potenciar, la mutación I50L, algunas veces en combinación con la mutación A71V, es la mutación característica de resistencia a atazanavir. Los niveles de resistencia a atazanavir oscilaron entre 3,5 y 29 veces sin evidencia de resistencia fenotípica cruzada con otros inhibidores de la proteasa (IPs). Para más información consultar la Ficha Técnica de REYATAZ.

Atazanavir con cobicistat

Se dispone de datos limitados sobre el desarrollo de resistencias a atazanavir potenciado con cobicistat.

En un análisis de sujetos con fracaso al tratamiento que recibieron atazanavir 300 mg administrado de forma conjunta con cobicistat 150 mg en el estudio GS-US-216-0114 durante 144 semanas, los datos genotípicos evaluables de aislados pareados basales y en el fracaso al tratamiento, estuvieron disponibles para los 21 fracasos virológicos en este grupo (6%, 21/344). De los 21 sujetos, 3 desarrollaron la mutación de resistencia M184V asociada a emtricitabina. Ningún sujeto desarrolló la mutación de resistencia K65R o K70E asociada a tenofovir ni ninguna mutación de resistencia primaria asociada a los inhibidores de la proteasa. En el grupo que recibió atazanavir 300 mg administrado de forma conjunta con ritonavir 100 mg, se disponía de datos genotípicos evaluables para los 19 fracasos virológicos (5%, 19/348). De los 19 pacientes, 1 desarrolló la mutación de resistencia M184V asociada a emtricitabina sin mutaciones de resistencia asociadas a tenofovir o a los inhibidores de la proteasa.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos desde los 3 meses hasta < 12 años o que pesen menos de 35 kg

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con EVOTAZ en el tratamiento de la infección por VIH-1 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Pacientes pediátricos desde los 12 hasta < 18 años y que pesen más de 35 kg

La seguridad y eficacia de atazanavir administrado con cobicistat se evaluó en un ensayo clínico abierto de fase 2/3 GS-US-216-0128 en pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 con supresión virológica con edades comprendidas entre los 12 y < 18 años con un aclaramiento de creatinina estimado basal de ≥ 90 mL/min. Catorce pacientes recibieron atazanavir 300 mg una vez al día con cobicistat 150 mg una vez al día administrados con un régimen de base que contenía dos NRTI.

La mediana de edad de los pacientes fue de 14 años (rango: 12 a 17); el peso medio de los pacientes fue de 52,7 kg (rango: 46,5 a 63,3); el 71% eran hombres; el 57% eran asiáticos, el 29% eran blancos y el 14% eran negros. Al inicio del ensayo, 13/14 sujetos tenían ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/ml y 1 sujeto tenía ARN del VIH-1 en plasma = 50 copias/ml.

En pacientes tratados con atazanavir + cobicistat, la mediana del recuento basal de células CD4+ y el % de células CD4+ fue de 770 células/mm³ (rango: 486 a 1765) y del 33% (rango: 23% a 45%), respectivamente. En la semana 48, el 93% (13/14) de los pacientes mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml y el cambio medio desde el inicio en el recuento de células CD4+ y el % de células CD4+ fue de -60 células/mm³ y de -0,3%, respectivamente. Tres de los 14 pacientes fueron aptos para el análisis de resistencias: 1 paciente no mostró resistencia a la proteasa o la transcriptasa inversa y no hay datos disponibles de 2 pacientes debido a un fallo de la prueba.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Un comprimido de EVOTAZ es bioequivalente a una cápsula de atazanavir (300 mg) más un comprimido de cobicistat (150 mg) tras la administración de una única dosis oral con una comida ligera en sujetos sanos (n = 62).

La siguiente información refleja las propiedades farmacocinéticas de atazanavir en combinación con cobicistat o de los componentes individuales de EVOTAZ.

Absorción

En un ensayo donde sujetos infectados por VIH (n = 22) recibieron 300 mg de atazanavir con 150 mg de cobicistat una vez al día con alimentos, los valores de C_{max} , AUC_{tau} y C_{tau} (media \pm DS) de atazanavir en el estado estacionario fueron $3,9 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$, $46,1 \pm 26,2$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ y $0,80 \pm 0,72$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Los valores de C_{max} , AUC_{tau} y C_{tau} (media \pm DS) de cobicistat en el estado de equilibrio fueron $1,5 \pm 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, $11,1 \pm 4,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ y $0,05 \pm 0,07$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente (n = 22).

Efecto de los alimentos

La administración de una dosis única de EVOTAZ con una comida ligera (336 kcal, 5,1 g de grasa, 9,3 g de proteína) resultó en un aumento del 42% en la C_{max} de atazanavir, un aumento del 28% en el AUC de atazanavir, un aumento del 31% en la C_{max} de cobicistat y un aumento del 24% en el AUC de cobicistat con respecto al estado de ayuno. La administración de una dosis única de EVOTAZ con una comida alta en grasas (1.038 kcal, 59 g de grasa, 37 g de proteína) resultó en una reducción del 14% en la C_{max} de atazanavir sin cambio en el AUC de atazanavir ni en la exposición a cobicistat (C_{max} , AUC) con respecto al estado de ayuno. La concentración de atazanavir 24 horas tras una comida rica en grasas aumentó aproximadamente un 23% debido al retraso en la absorción; el T_{max} medio aumentó de 2,0 a 3,5 horas. La C_{max} y el AUC después de una comida rica en grasas disminuyó un 36% y un 25% en comparación con una comida ligera, respectivamente; sin embargo, la concentración de atazanavir a las 24 horas fue similar cuando EVOTAZ se administró con una comida ligera y con una comida rica en grasas. Para aumentar la biodisponibilidad, EVOTAZ se debe administrar con alimentos.

Distribución

Atazanavir

Atazanavir se une aproximadamente en un 86% a las proteínas séricas humanas en concentraciones que oscilan entre 100 y 10.000 ng/ml. Atazanavir se une tanto a la glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) como a la albúmina en un grado similar (89% y 86% respectivamente, a 1.000 ng/ml). En un estudio de dosis múltiples en pacientes infectados por VIH a los que se administró 400 mg de atazanavir una vez al día con una comida ligera durante 12 semanas, se detectó atazanavir en el líquido cefalorraquídeo y en el semen.

Cobicistat

Cobicistat se une en un 97-98% a las proteínas plasmáticas humanas y la proporción de la concentración media del fármaco entre plasma y sangre fue de 2.

Biotransformación

Atazanavir

Los estudios en seres humanos y los estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos han demostrado que atazanavir se metaboliza principalmente a metabolitos oxigenados por el isozima CYP3A4. Los metabolitos a continuación se eliminan mediante la bilis en forma de metabolitos libres o glucuronidados. Las vías metabólicas menores adicionales consisten en la N-desalquilación y la hidrólisis. Se han descrito dos metabolitos menores de atazanavir en plasma. Ningún metabolito demostró actividad antiviral *in vitro*.

Cobicistat

Cobicistat se metaboliza a través de una oxidación mediada por el CYP3A (vía principal) y el CYP2D6 (vía secundaria) y no sufre glucuronidación. Tras la administración oral de [^{14}C]cobicistat, el 99% de la radiactividad circulante en plasma correspondió a cobicistat en forma inalterada. Se observaron concentraciones bajas de metabolitos en la orina y en las heces, y no contribuyen a la actividad inhibitoria del CYP3A de cobicistat.

Eliminación

Atazanavir

Tras una dosis única de 400 mg de [¹⁴C]atazanavir, el 79% y el 13% de la radioactividad total se recuperó en las heces y en la orina, respectivamente. El fármaco inalterado representó aproximadamente el 20% y el 7% de la dosis administrada en las heces y en la orina, respectivamente. La excreción media urinaria del medicamento inalterado fue del 7% tras 2 semanas de dosificación a 800 mg una vez al día. La vida media dentro de un intervalo de dosis de atazanavir en pacientes adultos infectados por VIH (n = 33, estudios combinados) fue de 12 horas en estado de equilibrio tras una dosis diaria de 300 mg con ritonavir 100 mg una vez al día con una comida ligera.

Cobicistat

Tras la administración oral de [¹⁴C]cobicistat, el 86% y el 8,2% de la dosis se recuperaron en las heces y en la orina, respectivamente. La mediana de la semivida plasmática terminal de cobicistat tras la administración de cobicistat es de aproximadamente 3-4 horas.

Linealidad/No linealidad

Atazanavir

Atazanavir muestra una farmacocinética no lineal con aumentos superiores a la proporcionalidad correspondiente a la dosis en los valores de AUC y C_{max} dentro del rango de dosis de 200 mg a 800 mg una vez al día.

Cobicistat

Las exposiciones a cobicistat no son lineales y son superiores a la proporcionalidad correspondiente a la dosis, dentro del rango de 50 mg a 400 mg, consistente con un inhibidor basado en el mecanismo de CYP3A.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Atazanavir

En sujetos sanos, la eliminación renal de atazanavir inalterado fue de aproximadamente el 7% de la dosis administrada. No existen datos farmacocinéticos disponibles para atazanavir en combinación con cobicistat en pacientes con insuficiencia renal. Atazanavir se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (n = 20), incluyendo aquellos sometidos a hemodiálisis, a dosis múltiples de 400 mg una vez al día. Aunque este estudio presentó algunas limitaciones (p.ej. no se estudiaron las concentraciones del medicamento libre en plasma), los resultados sugirieron que los parámetros farmacocinéticos de atazanavir disminuyeron del 30% al 50% en pacientes sometidos a hemodiálisis comparados con los pacientes con función renal normal. Se desconoce el mecanismo de este descenso (ver secciones 4.2 y 4.4).

Cobicistat

Se realizó un estudio de la farmacocinética de cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia renal grave (aclaramiento estimado de creatinina inferior a 30 ml/min). No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de cobicistat entre los pacientes con insuficiencia renal grave y los individuos sanos, lo cual es consistente con el aclaramiento renal bajo de cobicistat.

Insuficiencia hepática

Atazanavir

Atazanavir se metaboliza y elimina principalmente en el hígado. No se han estudiado los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de atazanavir administrado con cobicistat. Se espera que las concentraciones de atazanavir con cobicistat aumenten en pacientes con función hepática alterada (ver secciones 4.2 y 4.4).

Cobicistat

Cobicistat se metaboliza y se elimina principalmente en el hígado. Se realizó un estudio de la farmacocinética de cobicistat en pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre los pacientes con insuficiencia moderada y los individuos sanos. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) sobre la farmacocinética de cobicistat.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado la farmacocinética de atazanavir y cobicistat, solos o en combinación, en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos desde los 3 meses hasta < 12 años

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de atazanavir y cobicistat en combinación en pacientes pediátricos de 3 meses a < 12 años.

Pacientes pediátricos desde los 12 hasta < 18 años y que pesen más de 35 kg

En pacientes pediátricos de 12 a < 18 años que recibieron atazanavir potenciado con cobicistat (n = 14) en el ensayo GS-US-216-0128, las exposiciones de atazanavir y cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} y C_{trough}) fueron mayores (24% a 180%) que en adultos; sin embargo, los aumentos no se consideraron clínicamente significativos ya que los perfiles de seguridad fueron similares en pacientes adultos y pediátricos.

Sexo

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en relación con el sexo para atazanavir o cobicistat.

Etnia

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes en relación con la etnia para atazanavir o cobicistat.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de toxicidad oral de 3 meses de la combinación de atazanavir y cobicistat en ratas, no hubo aparentes interacciones toxicológicas ya que no se observaron toxicidades aditivas ni sinérgicas. Cuando se comparó con los perfiles de los agentes únicos, todos los hallazgos podrían atribuirse a atazanavir o a cobicistat.

En un estudio de farmacología *ex vivo* en conejo, los corazones aislados se expusieron a atazanavir, cobicistat, o atazanavir y cobicistat en combinación. Cada agente único produjo efectos sobre la contractilidad ventricular izquierda y prolongación PR a concentraciones al menos 35 veces superiores a las concentraciones de atazanavir y cobicistat libres a la C_{max} de la dosis recomendada en humanos (DRH). Cuando se administraron en combinación, no se observaron claros efectos cardiovasculares aditivos o sinérgicos a concentraciones de atazanavir y cobicistat al menos 2 veces superiores a las concentraciones de atazanavir y cobicistat libres a la C_{max} de la DRH.

La siguiente información refleja los resultados de seguridad preclínica de los principios activos individuales de EVOTAZ.

Atazanavir

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, realizados en ratones, ratas y perros, los hallazgos relacionados con atazanavir se limitaron por lo general al hígado y generalmente incluyeron aumentos de mínimos a leves en la bilirrubina sérica y enzimas hepáticas, vacuolización hepatocelular e hipertrofia, así como necrosis hepática en una única célula, sólo en ratones hembra. La exposición

sistémica de atazanavir en ratones (machos), ratas y perros a dosis asociadas con alteraciones hepáticas fue al menos igual a la observada en humanos a los que se administró una dosis de 400 mg una vez al día. En ratones hembra, la exposición de atazanavir a la dosis que produjo necrosis hepática fue 12 veces la exposición en humanos a los que se administró la dosis de 400 mg una vez al día. El colesterol sérico y la glucosa aumentaron de mínima a ligeramente en ratas, pero no en ratones ni en perros.

Durante los estudios *in vitro*, el canal de potasio cardiaco humano clonado (hERG) fue inhibido en un 15% con una concentración (30 μ M) de atazanavir correspondiente a 30 veces la concentración de medicamento libre a la C_{max} en humanos. Concentraciones similares de atazanavir aumentaron en un 13% la duración de la acción potencial (ADP_{90}) en un estudio con fibras de Purkinje en conejos. Únicamente en un estudio inicial de toxicidad oral durante dos semanas realizado en perros se observaron cambios electrocardiográficos (bradicardia sinusal, prolongación del intervalo PR, prolongación del intervalo QT y prolongación del complejo QRS). Estudios posteriores de toxicidad oral durante 9 meses en perros no mostraron cambios electrocardiográficos relacionados con el medicamento. No se conoce la relevancia clínica de estos datos preclínicos. No pueden excluirse los efectos cardíacos potenciales de este producto en humanos (ver secciones 4.4 y 4.8). En casos de sobredosis se debe considerar la posible prolongación del intervalo PR (ver sección 4.9).

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, atazanavir alteró el ciclo menstrual, sin efectos sobre el apareamiento ni sobre la fertilidad. No se observaron efectos teratogénicos en ratas o conejos a dosis maternalmente tóxicas. En conejas preñadas se observaron lesiones macroscópicas del estómago e intestinos una vez muertas o moribundas, después de dosis maternas entre 2 y 4 veces la dosis más alta administrada en el estudio de desarrollo embrionario definitivo. En la valoración del desarrollo antes y después del nacimiento en ratas, atazanavir produjo una reducción transitoria en el peso corporal en las camadas a dosis maternalmente tóxicas. La exposición sistémica a atazanavir a dosis que daban lugar a toxicidad en la madre, fue al menos igual o ligeramente mayor que la observada en humanos a los que se administraron 400 mg una vez al día.

Atazanavir dio negativo en el ensayo de mutación inversa de Ames pero indujo aberraciones cromosómicas *in vitro* tanto en ausencia como en presencia de activación metabólica. En estudios *in vivo* en ratas, atazanavir no indujo micronúcleos en la médula ósea, lesiones en el ADN del duodeno (prueba cometa) ni reparación del ADN no programada en el hígado, a concentraciones plasmáticas y tisulares que excedieron a las que habían resultado clastogénicas *in vitro*.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de atazanavir en ratones y ratas, se observó un aumento en la incidencia de adenomas hepáticos benignos únicamente en ratones hembras. El aumento en la incidencia de adenomas hepáticos benignos en ratones hembras fue probablemente secundario a los cambios hepáticos citotóxicos manifestados por la necrosis de una célula y se considera que no tiene relevancia para humanos con la exposición terapéutica que se pretende. No hubo hallazgos tumorigénicos en ratones machos ni en ratas.

Atazanavir aumentó la opacidad de las córneas bovinas en un estudio de irritación ocular *in vitro*, lo que indica que puede ser irritante si entra en contacto directo con el ojo.

Cobicistat

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. No se observaron efectos teratogénicos en estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos. En ratas, se produjeron cambios en la osificación de la columna vertebral y la esternebra de los fetos, a una dosis que produjo una toxicidad materna significativa.

Los estudios *ex vivo* en conejos y los estudios *in vivo* en perros sugieren que cobicistat presenta un bajo potencial de prolongación del QT y puede prolongar ligeramente el intervalo PR y reducir la función ventricular izquierda a concentraciones medias al menos 10 veces más altas que la exposición humana a la dosis diaria recomendada de 150 mg.

Un estudio de carcinogenicidad a largo plazo de cobicistat en ratas, reveló un potencial tumorigeno específico en esta especie, que se considera que no es relevante para los seres humanos. Un estudio de carcinogenicidad a largo plazo en ratones no mostró ningún potencial carcinogénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

celulosa microcristalina (E460(i))
croscarmelosa sódica (E468)
glicolato sódico de almidón
crospovidona (E1202)
ácido esteárico (E570)
estearato de magnesio (E470b)
hidroxipropilcelulosa (E463)
sílice (E551)

Cubierta pelicular

hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa, E464)
dióxido de titanio (E171)
talco (E553b)
triacetina (E1518)
óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de polipropileno con cierre de seguridad resistente a niños. Cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un gel desecante de sílice.

Los siguientes tamaños de envase están disponibles: envases conteniendo 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y envases conteniendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1025/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13/julio/2015
Fecha de la última renovación: 27/marzo/2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

▪ Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

▪ Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

TEXTO DEL CARTONAJE EXTERIOR Y DE LA ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película
atazanavir/cobicistat

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de atazanavir (como sulfato) y 150 mg de cobicistat.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película
90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1025/001 30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/15/1025/002 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

evotaz

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película atazanavir/cobicistat

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es EVOTAZ y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EVOTAZ
3. Cómo tomar EVOTAZ
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EVOTAZ
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EVOTAZ y para qué se utiliza

EVOTAZ contiene dos principios activos:

- **atazanavir, un medicamento antiviral (o antirretroviral).** Pertenece a un grupo de medicamentos denominado *inhibidores de la proteasa*. Estos medicamentos controlan la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) bloqueando la producción de una proteína que el VIH necesita para multiplicarse. Actúan reduciendo la cantidad de VIH en su organismo y esto a cambio fortalece su sistema inmunitario. De esta forma atazanavir reduce el riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la infección por VIH.
- **cobicistat, un reforzador (potenciador farmacocinético) para ayudar a mejorar los efectos de atazanavir.** Cobicistat, no trata directamente la infección por el VIH, sino que potencia los niveles de atazanavir en la sangre. Lo hace retrasando la degradación de atazanavir, lo que hará que permanezca más tiempo en el organismo.

EVOTAZ puede ser utilizado por adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores, que pesen al menos 35 kg) que estén infectados por el VIH, el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se utiliza en combinación con otros medicamentos anti-VIH para ayudar a controlar su infección por VIH. Su médico determinará cual es la mejor combinación para usted de estos medicamentos con EVOTAZ.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EVOTAZ

No tome EVOTAZ

- **si es alérgico** a atazanavir, cobicistat o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado de moderados a graves**
- **si está tomando alguno de estos medicamentos:** ver también *Toma de EVOTAZ con otros medicamentos*
 - rifampicina (un antibiótico utilizado para el tratamiento de la tuberculosis)
 - carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (antiepilépticos utilizados para prevenir las crisis convulsivas)

- astemizol o terfenadina (utilizados frecuentemente para el tratamiento de los síntomas alérgicos, estos medicamentos pueden estar disponibles sin receta); cisaprida (utilizado para el tratamiento del reflujo gástrico, a veces llamado ardor de estómago); pimizida (utilizado para el tratamiento de la esquizofrenia); amiodarona, dronedarona, quinidina, lidocaína (inyectable) o bepridilo (utilizados para corregir el ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, ergometrina y metilergonovina (utilizados para el tratamiento de los dolores de cabeza); y alfuzosina (utilizado para el tratamiento del aumento de la glándula prostática)
- quetiapina (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor); lurasidona (utilizada para el tratamiento de la esquizofrenia)
- medicamentos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, una planta medicinal)
- triazolam y midazolam oral (administrado por la boca) (utilizados para inducir el sueño y/o aliviar la ansiedad)
- simvastatina, lovastatina y lomitapida (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- avanafil (utilizado para el tratamiento de la disfunción eréctil)
- colchicina (utilizado para el tratamiento de la gota), si tiene problemas de riñón y/o hígado
- dabigatrán y ticagrelor (utilizados para prevenir y reducir los coágulos de la sangre)
- productos que contienen grazoprevir, incluida la combinación de dosis fija de elbasvir/grazoprevir, y la combinación de dosis fija de glecaprevir/pibrentasvir (utilizada para tratar la infección crónica por hepatitis C)

No tome sildenafil con EVOTAZ cuando sildenafil se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El sildenafil también se utiliza para el tratamiento de la disfunción eréctil. Informe a su médico si está utilizando sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Informe a su médico inmediatamente si se encuentra en alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

Algunas personas necesitarán un control especial antes o durante el tratamiento con EVOTAZ. Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar EVOTAZ.

EVOTAZ no es una cura para la infección por el VIH. Usted puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por VIH.

Asegúrese de informar a su médico:

- si tiene problemas de hígado
- si desarrolla signos o síntomas de piedras en la vesícula (dolor en su costado derecho). Se han notificado piedras en la vesícula en pacientes tratados con atazanavir, un componente de EVOTAZ
- si tiene hemofilia tipo A o B. Puede observar aumento del sangrado.
- si tiene problemas con sus riñones o necesita someterse a hemodiálisis. Se han notificado casos de piedras en el riñón en pacientes tratados con atazanavir, un componente de EVOTAZ. Si presenta signos o síntomas de piedras en el riñón (dolor de costado, sangre en la orina, dolor al orinar), por favor informe a su médico inmediatamente
- si está tomando anticonceptivos orales ("**la píldora**") para evitar el embarazo. Si está utilizando actualmente un anticonceptivo oral o anticonceptivo en parches para evitar el embarazo, debe utilizar un método de anticoncepción adicional o diferente (por ejemplo, preservativo)

En algunos pacientes que presentan infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas, poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos

autoinmunes (una condición que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro) y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Se ha producido hiperbilirrubinemia (aumento del nivel de bilirrubina en sangre) en pacientes que reciben EVOTAZ. Los signos pueden ser un tono ligeramente amarillento de la piel o los ojos. Si nota cualquiera de estos síntomas, por favor informe a su médico.

Los pacientes tratados con EVOTAZ pueden desarrollar erupción cutánea grave, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Informe a su médico inmediatamente si desarrolla una erupción.

EVOTAZ puede afectar a la forma de funcionar de sus riñones.

Si nota un cambio en la manera de latir de su corazón (cambios de ritmo cardíaco), por favor informe a su médico.

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 35 kg ya que no se ha estudiado el uso de EVOTAZ en esta población.

Otros medicamentos y EVOTAZ

No debe tomar EVOTAZ con ciertos medicamentos. Estos se enumeran bajo el título No tome EVOTAZ, al comienzo de la sección 2.

Existen otros medicamentos que no se pueden tomar juntos o que pueden necesitar un cambio en su modo de administración cuando se toman con EVOTAZ. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que mencione el uso de los siguientes:

- medicamentos que contengan ritonavir o cobicistat (agentes potenciadores)
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo indinavir, didanosina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, efavirenz, etravirina, nevirapina y maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizados para el tratamiento de la hepatitis C)
- sildenafil, vardenafil y tadalafil (utilizados por los hombres para el tratamiento de la impotencia [disfunción eréctil])
- si está tomando un anticonceptivo oral ("la píldora"). Debe utilizar un tipo de anticoncepción adicional o diferente (por ejemplo preservativo).
- algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la acidez estomacal ("ardor de estómago") (por ejemplo antiácidos, bloqueantes-H₂ como famotidina e inhibidores de la bomba de protones como omeprazol)

- disopiramida, flecainida, mexiletina, propafenona, digoxina, bosentan, amlodipino, felodipino, nicardipina, nifedipina, verapamilo, diltiazem, metoprolol y timolol (medicamentos para reducir la presión sanguínea, bajar la frecuencia cardíaca o corregir el ritmo cardíaco)
- atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina y rosuvastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
- salmeterol (utilizado para el tratamiento del asma)
- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus (medicamentos para disminuir los efectos del sistema inmunitario del organismo)
- ciertos antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol y fluconazol (antifúngicos)
- metformina (utilizada para el tratamiento de la diabetes tipo 2)
- warfarina, apixaban, edoxaban, clopidogrel y rivaroxaban (utilizados para reducir los coágulos en la sangre)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastina y vincristina (utilizados para el tratamiento del cáncer)
- trazodona (utilizada para el tratamiento de la depresión)
- perfenazina, risperidona, tioridazina, midazolam (administrado mediante inyección), buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam y zolpidem (utilizados para el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso)
- buprenorfina (utilizada para el tratamiento de la adicción a opiáceos y el dolor)

Es especialmente importante que indique a su médico si toma: corticosteroides, incluyendo dexametasona, betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona. Estos medicamentos se usan para tratar alergias, asma, enfermedades inflamatorias del intestino, afecciones inflamatorias de los ojos, articulaciones y músculos, y otras afecciones inflamatorias. Si no se pueden usar medicamentos alternativos, su uso solo debe efectuarse después de una evaluación clínica y con un estrecho seguimiento por parte de su médico para evaluar los efectos adversos de los corticosteroides.

Embarazo y lactancia

No se debe utilizar EVOTAZ durante el embarazo, porque los niveles de medicamento en su sangre pueden ser más bajos durante el embarazo y pueden no ser lo suficientemente altos para controlar el VIH. Su médico le puede prescribir medicamentos diferentes si usted se queda embarazada mientras está tomando EVOTAZ.

Atazanavir, un componente de EVOTAZ, pasa a la leche materna. Se desconoce si cobicistat, el otro componente de EVOTAZ, pasa a la leche materna, pero se ha visto que en animales pasa a la leche. Las pacientes no deben dar el pecho mientras toman EVOTAZ.

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, debe **consultar con** su médico **lo antes posible**.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes han notificado mareos durante el tratamiento con atazanavir o cobicistat, principios activos de EVOTAZ. Si se siente mareado o aturdido, no conduzca, ni use ninguna herramienta o máquina y contacte con su médico inmediatamente.

3. Cómo tomar EVOTAZ

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. De esta forma, puede estar seguro de que el tratamiento es totalmente eficaz y reduce el riesgo de que el VIH desarrolle resistencia al tratamiento.

La dosis recomendada de EVOTAZ en adultos y adolescentes (de 12 años y mayores, que pesen al menos 35 kg) es de un comprimido diario tomado por la boca y con alimentos, en combinación con otros medicamentos anti-VIH. Los comprimidos tienen un sabor desagradable, por tanto trague el comprimido entero; no triture ni mastique los comprimidos. Esto ayudará a asegurar que toma la dosis completa.

Si toma más EVOTAZ del que debe

Si accidentalmente ha tomado más EVOTAZ de lo que su médico le ha recomendado, contacte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano para consulta.

Si olvidó tomar EVOTAZ

Si olvida una dosis de EVOTAZ durante 12 horas o menos, tómela inmediatamente con alimentos y después tome la siguiente dosis programada a la hora habitual. Si olvida una dosis y han pasado más de 12 horas del momento en el que debería haber tomado EVOTAZ, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No duplique la siguiente dosis. Es importante que no olvide ninguna dosis de EVOTAZ o de sus otros medicamentos anti-VIH.

Si interrumpe el tratamiento con EVOTAZ

No interrumpa el tratamiento con EVOTAZ antes de consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Informe a su médico de cualquier cambio que note en su estado de salud.

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir mientras toma EVOTAZ

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de sus ojos
- náuseas

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- aumento de los niveles de bilirrubina en la sangre
- vómitos, diarrea, dolor o malestar de estómago, indigestión, barriga hinchada o distendida (abdomen), gases (flatulencia)
- dolor de cabeza, mareo
- cansancio extremo
- aumento del apetito, alteración del sentido del gusto, sequedad de boca
- dificultad para dormir, sueños anormales, adormecimiento
- erupción cutánea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- latido cardíaco irregular potencialmente mortal (torsade de pointes)
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- inflamación del hígado
- inflamación del páncreas, inflamación del estómago
- reacciones alérgicas que incluyen erupción, temperatura elevada, aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre, aumento de un tipo de células blancas de la sangre [eosinofilia] y/o aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (ver sección 2)
- hinchazón grave de la piel y otros tejidos generalmente los labios o los ojos
- desmayo, presión sanguínea elevada
- dolor de pecho, generalmente sensación de estar enfermo, fiebre
- dificultad para respirar

- formación de piedras en el riñón, inflamación del riñón, sangre en la orina, exceso de proteína en la orina, aumento de la frecuencia de evacuación de orina, enfermedad renal crónica (cómo funcionan sus riñones)
- cálculos biliares
- contracción muscular, dolor en las articulaciones, dolor muscular
- aumento de las mamas en los hombres
- depresión, ansiedad, alteración del sueño
- cansancio inusual o debilidad
- pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso
- desorientación, pérdida de memoria
- entumecimiento, debilidad, hormigueo o dolor en los brazos y las piernas
- úlceras bucales y herpes labial
- sarpullido, pérdida anormal del cabello o debilitamiento, picor

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- reacciones alérgicas que incluyen erupción cutánea grave, temperatura elevada y aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (síndrome de Stevens-Johnson, ver sección 2).
- latido cardíaco rápido o irregular (prolongación del intervalo QTc)
- aumento del tamaño del hígado y del bazo
- inflamación de la vesícula biliar
- dolor en los riñones
- hinchazón
- acumulación visible de fluidos bajo la piel, erupción en la piel, ensanchamiento de los vasos sanguíneos
- forma anormal de caminar
- dolor en los músculos, pérdida de la tensión muscular o debilidad muscular no causada por el ejercicio

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto está en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico evaluará estos cambios.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EVOTAZ

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EVOTAZ

- Los principios activos son atazanavir y cobicistat. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de atazanavir (como sulfato) y 150 mg de cobicistat.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido - celulosa microcristalina (E460(i)), croscarmelosa sódica (E468), glicolato sódico de almidón, crospovidona (E1202), ácido esteárico (E570), estearato de magnesio (E470b), hidroxipropil celulosa (E463), sílice (E551)
Cubierta pelicular - hipromelosa (hidroxipropil metil celulosa, E464), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), triacetina (E1518), óxido de hierro rojo (E172)

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de EVOTAZ son rosas, ovalados, biconvexos, con unas dimensiones aproximadas de 19 mm x 10,4 mm, marcados con "3641" en una cara y lisos en la otra cara del comprimido.

EVOTAZ comprimidos recubiertos con película se presenta en frascos de 30 comprimidos. Los siguientes tamaños de envase están disponibles: envases conteniendo 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película y envases conteniendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.