

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato) e 150 mg de cobicistate.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor de rosa, oval, biconvexo e de dimensões aproximadas de 19 mm x 10,4 mm, com a gravação "3641" numa das faces e liso na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

EVOTAZ é indicado, em associação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de doentes adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 35 kg) infetados pelo VIH-1, sem mutações conhecidas associadas a resistência ao atazanavir (ver secções 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

#### Posologia

A dose recomendada do EVOTAZ para adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 35 kg) é de um comprimido uma vez por dia, tomado por via oral com alimentos (ver secção 5.2)

#### *Recomendação no caso de dose esquecida*

Se a toma do EVOTAZ for esquecida dentro das 12 horas em que é habitual ocorrer, o doente deve ser instruído a tomar a dose prescrita do EVOTAZ com alimentos assim que possível. Caso seja detetado depois das 12 horas em que é habitual a toma do medicamento, a dose não deve ser tomada e o doente deve retomar o esquema habitual de administração.

#### Populações especiais

##### *Compromisso renal*

Com base na eliminação muito limitada por via renal do cobicistate e do atazanavir, não serão necessárias precauções especiais ou ajustes da dose do EVOTAZ em doentes com compromisso renal.

O EVOTAZ não é recomendado em doentes a fazer hemodiálise (ver secções 4.4 e 5.2).

O cobicistate demonstrou diminuir a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina sem afetar a função glomerular. EVOTAZ não deve ser iniciado em doentes com uma depuração da creatinina inferior a 70 ml/min se algum medicamento coadministrado (por

exemplo, emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil ou adefovir) requerer ajustes posológicos com base na depuração da creatinina (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não existem dados de farmacocinética em relação ao uso do EVOTAZ em doentes com compromisso hepático.

O atazanavir e o cobicistate são metabolizados pelo sistema hepático. O atazanavir deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). Contudo, o atazanavir não pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) a grave (Classe C de Child-Pugh). Não é necessário um ajuste posológico de cobicistate em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O cobicistate não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave e não é recomendado nestes doentes.

O EVOTAZ deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro. O EVOTAZ não pode ser usado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 4.3).

#### *População pediátrica*

##### *Crianças desde o nascimento até aos 3 meses de idade*

O EVOTAZ não deve ser utilizado em crianças com menos de 3 meses de idade devido a preocupações com segurança especialmente tendo em consideração o potencial risco de kernicterus associado com o componente atazanavir.

##### *Crianças de 3 meses a < 12 anos de idade ou pesando < 35 kg*

A segurança e eficácia do EVOTAZ em crianças com menos de 12 anos de idade ou pesando menos de 35 Kg não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

##### *Gravidez e pós-parto*

O tratamento com EVOTAZ durante a gravidez resulta numa baixa exposição ao atazanavir. Portanto, a terapêutica com EVOTAZ não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com EVOTAZ devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.4 e 4.6).

#### Modo de administração

O EVOTAZ é para ser tomado por via oral, com alimentos (ver secção 5.2). O comprimido revestido por película deve ser deglutido inteiro e não pode ser mastigado, partido, cortado ou esmagado.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A coadministração com os seguintes medicamentos, que são indutores potentes da isoforma CYP3A4 do citocromo P450 devido à perda potencial de efeito terapêutico (ver secção 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (antiepiléticos)
- Hiperião ou Erva de São João (*Hypericum perforatum*) (produto à base de plantas)
- rifampicina (antimicobacteriano)

A coadministração com os seguintes medicamentos devido ao potencial para reações adversas graves e/ou fatais (ver secção 4.5):

- colquicina, quando usada em doentes com compromisso renal e/ou hepático (antigota) (ver secção 4.5)
- sildenafil - quando usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secções 4.4 e 4.5 para a coadministração no tratamento da disfunção erétil), avanafil (inibidores da PDE5)
- dabigatran (anticoagulante)

- sinvastatina e lovastatina (inibidores da HMG-CoA redutase) (ver secção 4.5)
- lomitapida (agente modificador dos lípidos)
- medicamentos que contenham grazoprevir, incluindo a associação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir (utilizada para tratar a infeção por hepatite C crónica) (ver secção 4.5)
- associação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir (ver secção 4.5)
- substratos da CYP3A4 ou da isoforma UGT1A1 da UDP-glucuroniltransferase e que tenham um intervalo terapêutico estreito:
  - alfuzosina (antagonista recetores adrenérgicos alfa-1)
  - amiodarona, bepridilo, dronedarona, quinidina, lidocaína sistémica (antiarrítmicos/antianginosos)
  - astemizol, terfenadina (anti-histamínicos)
  - cisaprida (agente de motilidade gastrointestinal)
  - derivados de ergot (e.g. dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
  - pimozida, quetiapina, lurasidona (antipsicóticos/neurolépticos) (ver secção 4.5)
  - ticagrelor (inibidor da agregação plaquetária)
  - triazolam, midazolam administrados por via oral (sedativos/hipnóticos) (precaução na administração parentérica do midazolam, ver secção 4.5).

Compromisso hepático moderado a grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A escolha do EVOTAZ em doentes deve ser baseada no teste de resistência viral individual e no historial de tratamento do doente (ver secção 5.1).

##### Gravidez

O tratamento com atazanavir/cobicistate 300/150 mg durante o segundo e terceiro trimestre demonstrou resultar numa baixa exposição ao atazanavir. Os níveis de cobicistate diminuem e podem não fornecer impulso suficiente. A redução substancial na exposição ao atazanavir pode resultar em falência virológica e um risco aumentado de transmissão de mãe para filho da infeção pelo HIV. Portanto, a terapêutica com EVOTAZ não deve ser iniciada durante a gravidez e as mulheres que engravidem durante a terapêutica com EVOTAZ devem mudar para um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.6).

##### Doentes com condições clínicas coexistentes

###### *Compromisso hepático*

O uso do EVOTAZ está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave. O EVOTAZ deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

###### *Atazanavir*

O atazanavir é metabolizado principalmente por via hepática e foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas nos doentes com disfunção hepática (ver secções 4.2 e 5.2). A segurança e a eficácia do atazanavir não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas significativas subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada estão em risco aumentado para reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais (ver secção 4.8). Em caso de terapêutica antiviral concomitante para a hepatite B ou C, consultar o Resumo das Características do Medicamento para estes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente ou doentes com hepatite ativa crónica, apresentam uma frequência maior de alterações da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se houver evidência de agravamento da doença hepática em tais doentes, deverá ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.

### Cobicistate

O cobicistate não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh).

### *Compromisso renal*

O EVOTAZ não é recomendado em doentes a fazer hemodiálise (ver secções 4.2 e 5.2).

### *Efeitos na depuração de creatinina estimada*

Foi demonstrado que o cobicistate diminui a depuração da creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular da creatinina. Este efeito na creatinina sérica, que leva a uma diminuição da depuração da creatinina estimada, deve ser tido em consideração quando o EVOTAZ é administrado a doentes nos quais a depuração da creatinina estimada é utilizada para orientar aspetos da sua monitorização clínica, incluindo o ajuste das doses dos medicamentos coadministrados. Para obter mais informações consulte o Resumo das Características do Medicamento do cobicistate.

EVOTAZ não deve ser iniciado em doentes com depuração de creatinina inferior a 70 ml/min se um ou mais dos medicamentos coadministrados necessitar de ajustes de dose com base na depuração da creatinina (por exemplo, emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil ou adefovir, ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Como o atazanavir e o cobicistate apresentam uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal (ver secções 4.2 e 5.2).

Atualmente existem dados insuficientes para determinar se a coadministração de tenofovir disoproxil fumarato e cobicistate está associada a um maior risco de reações adversas renais em comparação com regimes terapêuticos que incluam tenofovir disoproxil sem cobicistate.

### *Prolongamento do QT*

Em estudos clínicos foram observados prolongamentos assintomáticos no intervalo PR relacionados com a dose de atazanavir, um componente do EVOTAZ. Deverá ter-se precaução com medicamentos que se sabe que induzem prolongamentos no intervalo PR. Em doentes com problemas pré-existent de condução (bloqueio auriculoventricular ou de ramo, de segundo grau ou superior), o EVOTAZ deverá ser utilizado com precaução e apenas se os benefícios excederem o risco (ver secção 5.1). Deverá ter-se precaução especial na prescrição de EVOTAZ em associação com medicamentos que tenham potencial para aumentar o intervalo QT e/ou doentes com fatores de risco pré-existent (bradicardia, QT longo congénito, desequilíbrio eletrolítico (ver secções 4.8 e 5.3).

### *Doentes hemofílicos*

Em doentes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores da protease foram relatados casos de aumento de hemorragia, incluindo o aparecimento espontâneo de hematomas cutâneos e hemartroses. Nalguns casos foi administrado adicionalmente o fator VIII. Em mais de metade dos casos relatados foi possível manter o tratamento com os inibidores da protease ou reintroduzir o tratamento nos casos em que tinha sido interrompido. Foi sugerida uma relação de causalidade embora o mecanismo de ação não tenha sido esclarecido. Consequentemente, os doentes hemofílicos devem estar informados da possibilidade de aumento de hemorragias.

### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento de peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização de lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado

Em estudos clínicos, o atazanavir mostrou induzir dislipidemia numa menor extensão do que os comparadores.

### Hiperbilirrubinemia

Em doentes medicados com atazanavir ocorreram elevações reversíveis da bilirrubina indireta (não conjugada) relacionadas com a inibição da UDP-glucuronosil transferase (UGT) (ver secção 4.8). As elevações da transaminase hepática que ocorrem com a bilirrubina elevada em doentes medicados com o EVOTAZ devem ser avaliadas quanto a etiologias alternativas. Pode ser considerada uma terapêutica antirretroviral alternativa ao EVOTAZ se a icterícia, ou a icterícia escleral não forem aceitáveis para um doente.

O indinavir está também associado com hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) devido à inibição da UGT. As associações do EVOTAZ e do indinavir não foram estudadas e não é recomendada a coadministração destes medicamentos (ver secção 4.5).

### Litíase biliar

Foi notificada litíase biliar em doentes medicados com atazanavir (ver secção 4.8). Alguns doentes necessitaram de hospitalização para controlo adicional e alguns tiveram complicações. Caso ocorram sinais ou sintomas de litíase biliar, deve ser considerada a interrupção temporária ou a descontinuação do tratamento

### Doença renal crónica

Foi notificada durante a vigilância do medicamento na fase de pós-comercialização, doença renal crónica em doentes infetados com VIH e tratados com atazanavir, com ou sem ritonavir. Um estudo de grandes dimensões, observacional prospetivo, mostrou a associação entre o aumento da incidência da doença renal crónica e a exposição cumulativa ao regime contendo atazanavir/ritonavir em doentes infetados com VIH, com uma eTFG inicial normal. Esta associação foi observada independentemente da exposição a tenofovir disoproxil. A monitorização regular da função renal dos doentes, deve ser mantida ao longo da duração do tratamento (ver secção 4.8.).

### Nefrolitíase

Foi notificada nefrolitíase em doentes medicados com atazanavir (ver secção 4.8). Alguns doentes necessitaram de hospitalização para controlo adicional e alguns tiveram complicações. Em alguns casos, a nefrolitíase foi associada com insuficiência renal aguda ou insuficiência renal. Caso ocorram sinais ou sintomas de nefrolitíase, deve ser considerada a interrupção temporária ou descontinuação do tratamento.

### Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, substituído o tratamento. Doenças autoimunes (tais como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

## Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

## Erupção cutânea e síndromes associados

As erupções cutâneas são geralmente erupções cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com o atazanavir, um componente de EVOTAZ.

Em doentes a receber atazanavir foram notificados síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos. Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e cuidadosamente monitorizados quanto a reações cutâneas. EVOTAZ ou outro medicamento contendo atazanavir deve ser interrompido em caso de erupção cutânea grave.

O diagnóstico precoce e a interrupção imediata de qualquer medicamento suspeito levam a melhores resultados na monitorização destes acontecimentos. EVOTAZ não poderá ser retomado se o doente desenvolveu síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos associados com a utilização de EVOTAZ.

## Coadministração com medicamentos antirretrovirais

EVOTAZ está indicado para o uso com outros antirretrovirais no tratamento de infeção por VIH-1. EVOTAZ não deve ser utilizado em combinação com medicamentos que contenham a mesma substância ativa incluindo o atazanavir, o cobicistate ou com medicamentos de dose fixa que contenham cobicistate. EVOTAZ não deve ser utilizado em combinação com outros antirretrovirais que necessitem de potenciação farmacocinética (ou seja, outro inibidor da protease ou elvitegravir) uma vez que as recomendações de posologia para tais combinações não foram estabelecidas podendo resultar no decréscimo das concentrações plasmáticas de atazanavir e/ou de outro antirretroviral, levando a uma perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência. A coadministração de EVOTAZ com outros inibidores da protease não é recomendada. Pelo facto do atazanavir ser um componente de EVOTAZ, não é recomendada a coadministração de EVOTAZ com nevirapina ou efavirenz (ver secção 4.5).

EVOTAZ não deve ser utilizado em combinação com o ritonavir ou medicamentos que contenham ritonavir devido aos efeitos farmacológicos análogos do cobicistate e do ritonavir na CYP3A (ver secção 4.5).

## Interações com outros medicamentos

Atazanavir é metabolizado principalmente pela CYP3A4. Cobicistate é um inibidor forte do mecanismo de base de inibição da CYP3A4 e é um substrato da CYP3A4. A coadministração de EVOTAZ e de medicamentos que induzam a CYP3A4 é contraindicada ou não recomendada (ver secções 4.3 e 4.5) pois, para além de levarem à redução das concentrações plasmáticas de atazanavir devido à indução da CYP3A4, as concentrações plasmáticas reduzidas do cobicistate podem resultar em níveis plasmáticos que são insuficientes para melhorarem as propriedades farmacológicas de atazanavir.

O aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados pela CYP3A (incluindo o atazanavir) são observados mediante coadministração com o cobicistate. Concentrações plasmáticas aumentadas de medicamentos coadministrados podem resultar num aumento ou num

prolongamento dos efeitos terapêuticos ou das reações adversas. Para medicamentos metabolizados pela CYP3A4, estas concentrações plasmáticas elevadas podem potencialmente levar a acontecimentos graves ou fatais (ver secção 4.3 e 4.5).

A coadministração de EVOTAZ com medicamentos que inibam a CYP3A podem reduzir a depuração de atazanavir e de cobicistate, resultando num aumento das concentrações plasmáticas de atazanavir e de cobicistate (ver secção 4.5)

Ao contrário do ritonavir, o cobicistate não é um indutor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1. Caso se altere a terapêutica de atazanavir potenciado com ritonavir para o EVOTAZ, é necessária precaução durante as primeiras duas semanas de tratamento com o EVOTAZ, particularmente se algum medicamento concomitantemente administrado tiver sido titulado ou ajustado durante o uso de ritonavir como potenciador farmacológico (ver secção 4.5).

Cobicistate é um inibidor fraco da CYP2D6 e é metabolizado em menor extensão pela CYP2D6. A coadministração com EVOTAZ pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados pela CYP2D6 (ver secções 4.3 e 4.5).

Pelo facto de atazanavir ser um componente de EVOTAZ, a combinação de EVOTAZ com a atorvastatina não é recomendada (ver secção 4.5).

#### *Inibidores da PDE5 utilizados para o tratamento da disfunção erétil*

Deve ter-se precaução especial quando se prescrever inibidores da PDE5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil, ou avanafil) no tratamento da disfunção erétil em doentes a receber EVOTAZ. Espera-se que a coadministração de EVOTAZ com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em acontecimentos adversos associados à PDE5 tais como hipotensão, alterações visuais e priapismo (ver secção 4.5).

A coadministração de voriconazol e de EVOTAZ não é recomendada, a não ser que a avaliação do benefício/risco justifique a utilização de voriconazol (ver secção 4.5).

O uso concomitante de EVOTAZ e de fluticasona ou outro glucocorticoide que é metabolizado pela CYP3A4 não é recomendado a não ser que o potencial benefício do tratamento supere o risco dos efeitos dos corticosteroides sistémicos, incluindo a síndrome de Cushing e a supressão adrenal (ver secção 4.5).

A coadministração de EVOTAZ com varfarina tem o potencial de levar a hemorragias graves e/ou fatais devido ao aumento das concentrações plasmáticas de varfarina, e é recomendado que o Índice Normalizado Internacional (INR) seja monitorizado (ver secção 4.5).

A coadministração de EVOTAZ com inibidores da bomba de prótons (IPPs) não é recomendada devido à diminuição de solubilidade de atazanavir dado o aumento do pH intragástrico com os IPPs (ver secção 4.5).

#### *Requisitos de contraceção*

As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate. Se drospirenona/etinilestradiol for coadministrada com atazanavir/cobicistate, recomenda-se monitorização clínica devido ao potencial de hipercaliemia.

Não estão disponíveis dados que permitam fazer recomendações sobre o uso de EVOTAZ com outros contraceptivos orais. Devem ser consideradas formas alternativas de contraceção (não-hormonal) (ver secção 4.5).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Ensaio de interações de fármacos não foram realizados para EVOTAZ. Pelo facto de EVOTAZ conter atazanavir e cobicistate, qualquer interação que tenha sido identificada com estas substâncias ativas individualmente pode ocorrer com EVOTAZ.

Os mecanismos complexos ou não conhecidos de interações de fármacos opõem-se à extrapolação de interações medicamentosas com ritonavir a certas interações medicamentosas com cobicistate. As recomendações dadas mediante o uso concomitante de atazanavir e de outros medicamentos podem diferir consoante atazanavir é potenciado com o ritonavir ou com cobicistate. Em particular, o atazanavir potenciado com o cobicistate é mais sensível na indução da CYP3A (ver secção 4.3 e tabela de interação). É também necessária precaução durante a primeira vez em que é efetuado o tratamento se for alternado o potenciador farmacológico do ritonavir para o cobicistate (ver secção 4.4).

##### Medicamentos que afetam a exposição ao atazanavir/cobicistate

Atazanavir é metabolizado no fígado através da CYP3A4.

Cobicistate é um substrato da CYP3A e é metabolizado com menor extensão pela CYP2D6.

##### *Uso concomitante contraindicado*

A coadministração de EVOTAZ com medicamentos que são indutores fortes da CYP3A (tais como a carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína, a rifampicina, e o hipericão ou a Erva de São João [*Hypericum perforatum*]) pode resultar numa diminuição das concentrações plasmáticas de atazanavir e/ou de cobicistate, levando a perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência a atazanavir (ver secção 4.3 e Tabela 1).

##### *Uso concomitante não recomendado*

A coadministração de EVOTAZ com medicamentos que contenham ritonavir ou cobicistate, os quais são fortes inibidores da CYP3A, pode resultar numa potenciação adicional e num aumento das concentrações plasmáticas de atazanavir.

A coadministração de EVOTAZ com medicamentos que inibam a CYP3A pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas de atazanavir e/ou de cobicistate. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados ao itraconazol, ao cetoconazol, e ao voriconazol (ver Tabela 1).

A coadministração de EVOTAZ com medicamentos que são potenciadores moderados a fracos da CYP3A podem levar a uma diminuição das concentrações plasmáticas de atazanavir e/ou cobicistate, levando a uma perda do efeito terapêutico e possível desenvolvimento de resistência ao atazanavir. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a etravirina, a nevirapina, a efavirenz, à fluticasona e a bosentan (ver Tabela 1).

##### Medicamentos que possam ser afetados por atazanavir/cobicistate

Atazanavir é um inibidor da CYP3A4 e UGT1A1. Atazanavir é um inibidor fraco a moderado da CYP2C8. Foi demonstrado *in vivo* que atazanavir não potencia o seu próprio metabolismo, nem aumenta a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados pela CYP3A4.

Cobicistate é um forte inibidor baseado no mecanismo de inibição da CYP3A e um fraco inibidor da CYP2D6. Cobicistate inibe os transportadores da glicoproteína-p (gp-P), BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3.

Não é esperado que cobicistate iniba a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ou CYP2C19.

Não é esperado que cobicistate induza a CYP3A4 ou a gp-P. Ao contrário do ritonavir, o cobicistate não é um indutor da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou UGT1A1.

##### *Uso concomitante contraindicado*

A coadministração de medicamentos que são substratos da CYP3A e que possuem índices terapêuticos estreitos e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves

e/ou fatais, são contraindicados com EVOTAZ. Estes medicamentos incluem a alfuzosina, amiodarona, astemizol, bepridilo, cisaprida, colquicina, dronedarona, derivados ergot (por exemplo, dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina), lomitapida, lovastatina, midazolam administrado por via oral, pimozida, quetiapina, quinidina, lurasidona, sinvastatina, sildenafil (quando utilizado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar), avanafil, lidocaína sistêmica, ticagrelor, terfenadina e triazolam.

A coadministração de EVOTAZ com medicamentos que contenham grazoprevir, incluindo a associação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir (utilizada para tratar a infecção por hepatite C crónica) está contraindicada devido ao aumento das concentrações plasmáticas de grazoprevir e elbasvir, e ao aumento potencial do risco de elevações de ALT associadas ao aumento das concentrações de grazoprevir (ver a secção 4.3 e a tabela 1). A coadministração de EVOTAZ com a associação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir é contraindicada por causa do aumento potencial do risco de elevações de ALT devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (ver secção 4.3).

O aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados pela CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 e/ou UGT1A1 são esperados quando coadministrados com EVOTAZ. A coadministração de EVOTAZ em doentes que estão a receber tratamento com medicamentos que são substratos dos transportadores da gp-P, BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3 pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas dos medicamentos coadministrados (ver secção 4.4). É contraindicada a coadministração com dabigatrano, um substrato da gp-P. Não são esperadas interações clinicamente significativas entre EVOTAZ e os substratos da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ou CYP2C19.

### Interações

As interações entre EVOTAZ e outros medicamentos estão apresentadas na Tabela 1 em baixo (aumento está indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”). As recomendações representadas na Tabela 1 são baseadas em ambos os ensaios de interações medicamentosas com atazanavir não potenciado, atazanavir potenciado com ritonavir, cobicistate ou interações previstas devido à magnitude da interação e potencial para reações adversas ou perda de efeito terapêutico de EVOTAZ. Se disponível, os intervalos de confiança de 90% (IC) apresentam-se entre parêntesis. Os estudos apresentados na Tabela 1 foram realizados em voluntários saudáveis, a não ser que outra informação seja fornecida.

**Tabela 1: Interações entre EVOTAZ e outros medicamentos**

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>AGENTES ANTI-VHC</b>		
<p><b>Grazoprevir 200 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>As concentrações de grazoprevir aumentaram bastante quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.</p>	<p>A coadministração de EVOTAZ e elbasvir/grazoprevir está contraindicada devido ao aumento esperado das concentrações plasmáticas de grazoprevir e ao aumento potencial associado ao risco de elevações de ALT (ver secção 4.3).</p>
<p><b>Elbasvir 50 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>As concentrações de elbasvir aumentaram quando co-administradas com atazanavir/ritonavir.</p>	

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p><b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg dose única*</b> (atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Falta de limites de interação farmacocinética 70-143%</p> <p>O efeito da exposição a atazanavir e ritonavir não foi estudado. Esperado: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>O mecanismo de interação entre atazanavir/ritonavir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir é a inibição de OATP1B, Pgp, e CYP3A.</p>	<p>Espera-se que a coadministração de EVOTAZ com medicamentos que contenham voxilaprevir aumente a concentração de voxilaprevir. A coadministração de EVOTAZ com regimes que contenham voxilaprevir não é recomendada.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p><b>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg com ritonavir 100 mg uma vez por dia*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)  Glecaprevir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%)  Glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)  Pibrentasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%)  Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>Atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%)  Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔ 0% (↓10% ↑10%)  Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑16% (↑7% ↑25%)</p> <p>* Foi notificado o efeito de atazanavir e ritonavir na primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir.</p>	<p>Contraindicado por causa do aumento potencial do risco de elevações de ALT devido a um aumento significativo das concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (ver secção 4.3)</p>
<b>ANTIRRETROVIRAIS</b>		
<p><i>Inibidores da protease:</i> EVOTAZ em combinação com outros inibidores da protease não é recomendado dado que a coadministração pode não levar à exposição adequada do inibidor da protease.</p>		
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir está associado com hiperbilirrubinemia indireta não conjugada devido à inibição da UGT.</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de EVOTAZ e indinavir (ver secção 4.4).</p>
<p><i>Análogos nucleosídeos/nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)</i></p>		
<p><b>Lamivudina 150 mg duas vezes por dia + zidovudina 300 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Não foi observado efeito significativo nas concentrações de lamivudina e zidovudina quando coadministradas com atazanavir.</p>	<p>Com base nestes dados e não sendo expectável que ritonavir tenha um impacto significativo na farmacocinética dos NRTIs, não se espera que a coadministração de EVOTAZ com estes medicamentos altere significativamente a exposição dos fármacos coadministrados.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p><b>Didanosina (comprimidos tamponados)</b>  <b>200 mg/estavudina 40 mg, ambos dose única</b>  (atazanavir 400 mg dose única)</p>	<p>Atazanavir, administração simultânea com ddI+d4T (sem alimentos)  Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, administrado 1 hora após ddI+d4T (sem alimentos)  Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>As concentrações de atazanavir diminuíram muito quando coadministrado com didanosina (comprimidos tamponados) e estavudina.</p> <p>O mecanismo da interação é uma solubilidade reduzida de atazanavir com o aumento do pH relacionado com a presença de agentes antiácidos nos comprimidos tamponados de didanosina.</p> <p>Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de didanosina e estavudina.</p>	<p>A didanosina deve ser administrada sem alimentos 2 horas depois de EVOTAZ tomado com alimentos. Não é expectável que a coadministração de EVOTAZ com estavudina altere significativamente a exposição a estavudina.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p><b>Didanosina (cápsulas com revestimento entérico) 400 mg dose única</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Didanosina (com alimentos) Didanosina AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Didanosina C<sub>max</sub> ↓36% (↓45% ↓26%) Didanosina C<sub>min</sub> ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Não foram observados efeitos significativos nas concentrações de atazanavir quando administrado com didanosina com revestimento entérico, mas a administração com os alimentos diminuiu as concentrações de didanosina.</p>	
<p><b>Tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) 300 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p> <p>300 mg de tenofovir disoproxil fumarato é equivalente a 245 mg tenofovir disoproxil.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓21% (↓27% ↓14%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C<sub>max</sub>: ↑14% (↑8% ↑20%) C<sub>min</sub>: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>É esperado que a coadministração de tenofovir DF com cobicistate leve a um aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑23% C<sub>min</sub>: ↑55%</p> <p>O mecanismo de interação entre atazanavir e tenofovir DF é desconhecido.</p>	<p>Tenofovir DF pode levar a uma diminuição da AUC e da C<sub>min</sub> de atazanavir. Quando coadministrado com tenofovir DF, é recomendado que EVOTAZ e tenofovir DF 300 mg sejam administrados juntamente com alimentos. Atazanavir aumenta as concentrações de tenofovir. Concentrações elevadas de tenofovir podem potencializar reações adversas associadas a tenofovir, incluindo afeções renais. Doentes que estejam a receber tenofovir devem ser monitorizados em relação às reações adversas associadas a tenofovir.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<p><b>Tenofovir alafenamida 10 mg uma vez por dia/emtricitabina 200 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com cobicistate 150 mg uma vez por dia)</p>	<p>Tenofovir alafenamida AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C<sub>max</sub> ↑80% (↑48% ↑118%)</p> <p>Tenofovir AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C<sub>max</sub> ↑216% (↑200% ↑233%) C<sub>min</sub> ↑273% (↑254% ↑293%)</p>	<p>Quando se verifica a coadministração de tenofovir alafenamida/emtricitabina e EVOTAZ, a dose recomendada de tenofovir alafenamida/emtricitabina é de 10/200 mg uma vez por dia.</p>
<p><b>Tenofovir alafenamida 10 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com cobicistate 150 mg uma vez por dia)</p>	<p>Cobicistate: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C<sub>max</sub> ↓4% (↓8% ↔0%) C<sub>min</sub> ↑35% (↑21% ↑51%)</p> <p>É expectável que a coadministração de tenofovir alafenamida com cobicistate aumente as concentrações plasmáticas de tenofovir alafenamida e tenofovir.</p> <p>Atazanavir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C<sub>max</sub> ↓2% (↓4% ↑2%) C<sub>min</sub> ↑18% (↑6% ↑31%)</p>	<p>A coadministração de EVOTAZ e tenofovir alafenamida 25 mg para o tratamento da infeção por VHB não é recomendada.</p>
<i>Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>		
<p><b>Efavirenz 600 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Atazanavir Atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓59% (↓77% ↓49%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓93% (↓95% ↓90%)</p>	<p>EVOTAZ não é recomendado para coadministração com efavirenz. Efavirenz reduz as concentrações de atazanavir e é esperado que reduza as concentrações plasmáticas de cobicistate. Isto pode resultar na perda de efeito terapêutico de EVOTAZ e desenvolvimento de resistência a atazanavir (ver secção 4.4).</p>
<p><b>Efavirenz 600 mg single dose</b> (cobicistate 150 mg uma vez por dia)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C<sub>max</sub>: ↓13% (↓20% ↓6%) C<sub>min</sub>: Não determinada</p> <p>O mecanismo de interação entre efavirenz e atazanavir, ou efavirenz e cobicistate é a indução da CYP3 por efavirenz.</p>	

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>Etravirina</b>	<p>É esperado que a coadministração de etravirina e de EVOTAZ diminuam as concentrações plasmáticas de atazanavir e de cobicistate.</p> <p>O mecanismo de interação é a indução da CYP3A4 pela etravirina.</p>	EVOTAZ não é recomendado para a coadministração com etravirina dado poder causar perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência a atazanavir.
<p><b>Nevirapina 200 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p> <p>Estudo conduzido em doentes infetados pelo VIH</p>	<p>Nevirapina AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Nevirapina C<sub>max</sub> ↑17% (↑9% ↑25%) Nevirapina C<sub>min</sub> ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓28% (↓40% ↓14%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>É esperada que a coadministração da nevirapina e do cobicistate leve à diminuição das concentrações plasmáticas do cobicistate enquanto leva ao aumento das concentrações plasmáticas de nevirapina.</p> <p>O mecanismo de interação é a indução da CYP3A4 pela nevirapina e a inibição da CYP3A4 pelo atazanavir e cobicistate.</p>	A coadministração de EVOTAZ e de nevirapina não é recomendada e pode resultar numa perda do efeito terapêutico de EVOTAZ e desenvolvimento de resistência de atazanavir. É esperada que a coadministração de nevirapina e de EVOTAZ leve a um aumento das concentrações plasmáticas de nevirapina o que pode aumentar o risco de toxicidade associada à nevirapina (ver secção 4.4).
<b>Rilpivirina</b>	<p>É esperado que EVOTAZ aumente as concentrações plasmáticas de rilpivirina.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A.</p>	A coadministração de EVOTAZ e de rilpivirina pode ser utilizada sem ajuste posológico, dado que o aumento esperado das concentrações de rilpivirina não é considerado clinicamente relevante.

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<i>Inibidores da integrase</i>		
<b>Dolutegravir</b>	<p>É esperada que a coadministração com EVOTAZ aumente as concentrações plasmáticas de dolutegravir. Não é esperado que dolutegravir afete a farmacocinética de EVOTAZ.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição de UGT1A1 por atazanavir.</p>	O EVOTAZ e o dolutegravir podem ser utilizados sem ajuste posológico.
<b>Raltegravir 400 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 400 mg)	<p>Raltegravir AUC ↑72% Raltegravir C<sub>max</sub> ↑53% Raltegravir C<sub>12hr</sub> ↑95%</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da UGT1A1 por atazanavir.</p>	Não é necessário ajuste posológico para raltegravir se coadministrado com EVOTAZ.
<i>Antagonistas CCR5</i>		
<b>Maraviroc</b>	<p>Maraviroc é um substrato da CYP3A e as suas concentrações plasmáticas aumentam quando coadministrado por um inibidor potente da CYP3A.</p> <p>Não é esperado que o maraviroc tenha impacto nas concentrações de atazanavir e de cobicistate.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	Quando coadministrados maraviroc e EVOTAZ, os doentes devem receber maraviroc 150 mg duas vezes por dia. Para mais detalhes consulte o Resumo das Característica do Medicamento do maraviroc.

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
<p><b>Clarithromicina 500 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)</p>	<p>Clarithromicina AUC ↑94% (↑75% ↑116%)  Clarithromicina C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)  Clarithromicina C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromicina  14-OH claritromicina AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH claritromicina C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH claritromicina C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Clarithromicina pode levar ao aumento das concentrações de atazanavir e cobicistate. É esperado o aumento da exposição à claritromicina quando coadministrada com EVOTAZ.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A pelo atazanavir e/ou cobicistate e claritromicina.</p>	<p>Devem ser considerados antibióticos alternativos.</p>
<b>ANTIDIABÉTICOS</b>		
<p><b>Metformina</b></p>	<p>O cobicistate inibe reversivelmente a MATE1, podendo levar a um aumento das concentrações de metformina quando coadministrada com EVOTAZ.</p>	<p>É recomendada a monitorização próxima do doente e do ajuste posológico da metformina em doentes a tomar EVOTAZ.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
<b>Cetoconazol 200 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	Não foi observado efeito significativo nas concentrações do atazanavir.	É necessária precaução. Não estão disponíveis recomendações específicas de dosagem para a Coadministração de EVOTAZ tanto com cetoconazol como com itraconazol. Caso seja necessária a coadministração, a dose diária do cetoconazol ou itraconazol não deve exceder os 200 mg.
<b>Itraconazol</b>	Itraconazol, tal como o cetoconazol, é um inibidor potente assim como um substrato potente da CYP3A4.  As concentrações de cetoconazol, itraconazol, e/ou cobicistate podem aumentar com a coadministração de cetoconazol ou itraconazol com EVOTAZ.  O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A por atazanavir, cobicistate e cetoconazol ou itraconazol.	
<b>Voriconazol</b>	Efeitos desconhecidos	Voriconazol não deve ser coadministrado com EVOTAZ a menos que a avaliação do benefício/risco justifique o uso de voriconazol (ver secção 4.4). Pode ser necessária monitorização clínica mediante a coadministração com EVOTAZ.
<b>Fluconazol 200 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia)	As concentrações de atazanavir e de fluconazol não foram modificadas significativamente quando coadministrado o atazanavir/ritonavir com fluconazol.  As concentrações do fluconazol podem aumentar caso coadministrado com cobicistate.	É recomendada monitorização clínica mediante coadministração com o EVOTAZ.

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>ANTIGOTA</b>		
<b>Colquicina</b>	<p>As concentrações plasmáticas de colquicina podem ser aumentadas quando coadministrada com EVOTAZ.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>O EVOTAZ não pode ser coadministrado com colquicina em doentes com compromisso renal ou hepático.</p> <p><b>Dose recomendada de colquicina quando administrada com o EVOTAZ em doentes sem compromisso renal ou hepático:</b> é recomendada a redução da dose de colquicina ou a interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou função hepática normais caso seja necessário tratamento com EVOTAZ.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
<p><b>Rifabutina 150 mg duas vezes por semana</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)</p>	<p>Rifabutina AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* Rifabutina C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%)* Rifabutina C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-desacetil-rifabutina C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-desacetil-rifabutina C<sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%)*</p> <p>*Quando comparado com rifabutina 150 mg uma vez por dia em monoterapia. AUC total da rifabutina e 25-O-desacetil-rifabutina: ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de EVOTAZ e rifabutina. Caso a combinação seja necessária, a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg 3 vezes por semana em dias definidos (por exemplo Segunda-feira-Quarta-feira-Sexta-feira). É necessária uma maior monitorização para as reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte devido a um aumento esperado na exposição a rifabutina. É recomendada uma redução adicional da dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana em dias definidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg 3 vezes por semana não é tolerada. Deve ser tido em atenção que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não fornecer uma exposição ótima à rifabutina, levando ao risco de resistência à rifamicina e à falência do tratamento.</p>
<p><b>Rifabutina 150 mg uma vez cada dois dias/elvitegravir 150 mg uma vez por dia/cobicistate 150 mg uma vez por dia</b></p>	<p>Cobicistate: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓66%</p> <p>Rifabutina: AUC: ↔8% C<sub>max</sub>: ↔9% C<sub>min</sub>: ↔6%</p> <p>25-O-desacetil-rifabutina: AUC: ↑525% C<sub>max</sub>: ↑384% C<sub>min</sub>: ↑394%</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>Devem ser tidas em consideração as orientações oficiais para o tratamento apropriado da tuberculose em doentes infetados pelo VIH.</p>

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<b>Rifampicina 600 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	A rifampicina é um indutor potente da CYP3A4 e foi demonstrado que provoca uma diminuição de 72% na AUC de atazanavir, o que pode resultar em falência virológica e desenvolvimento de resistências.  O mecanismo de interação é a indução da CYP3A4 pela rifampicina.	A rifampicina reduz substancialmente as concentrações plasmáticas de atazanavir, o que pode levar a uma perda do efeito terapêutico de EVOTAZ e desenvolvimento de resistência ao atazanavir. A combinação da rifampicina e de EVOTAZ está contraindicada (ver secção 4.3).
<b>FÁRMACOS REDUTORES DOS ÁCIDOS</b>		
<i>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></i>		
<b>Sem tenofovir</b>		
<b>Famotidina 20 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia) em doentes infetados com VIH.	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	<b>Em doentes que não estejam a tomar tenofovir, EVOTAZ</b> deve ser administrado uma vez por dia com alimentos simultaneamente com, e/ou pelo menos 10 horas depois, da dose do antagonista dos recetores H <sub>2</sub> . A dose do antagonista dos recetores H <sub>2</sub> não deve exceder uma dose comparável à de famotidina 20 mg duas vezes por dia.
<b>Com tenofovir DF 300 mg uma vez por dia</b>		
<b>Famotidina 20 mg duas vezes por dia</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg uma vez por dia, administração simultânea)	Atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓9% (↓16% ↓1%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓31% ↓6%)  O mecanismo de interação é a diminuição da solubilidade de atazanavir, devido ao aumento do pH intragástrico com os bloqueadores H <sub>2</sub> .	<b>Nos doentes que estejam a tomar tenofovir DF, não é</b> recomendado coadministrar EVOTAZ com um antagonista dos recetores-H <sub>2</sub> .
<i>Inibidores das bombas de protões</i>		
<b>Omeprazol 40 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia, 2 horas após o omeprazol)	Atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓96% (↓96% ↓95%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓95% (↓97% ↓93%)	Não é recomendada a coadministração de EVOTAZ com inibidores da bomba de protões.

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<b>Omeprazol 40 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia, 2 horas depois de omeprazol)	Atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓68%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓78% (↓81% ↓74%)	
<b>Omeprazol 20 mg uma vez por dia de manhã</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia à tarde/noite 12 horas depois de omeprazol)	Atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓39% (↓64% ↓19%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓46% (↓59% ↓29%)  O mecanismo de interação é a diminuição da solubilidade de atazanavir, devido ao aumento do pH intragástrico com os inibidores da bomba de prótons.	
<i>Antiácidos</i>		
<b>Antiácidos e medicamentos contendo tampões</b>	As concentrações plasmáticas reduzidas de atazanavir podem ser consequência do pH gástrico aumentado, se os antiácidos, incluindo medicamentos tamponados, são administrados com EVOTAZ.	EVOTAZ deve ser administrado 2 horas antes ou 1 hora após os antiácidos ou medicamentos tamponados.
<b>ANTAGONISTA DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1</b>		
<b>Alfuzosina</b>	Potencial para concentrações de alfuzosina aumentadas, o que pode causar hipotensão.  O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.	É contraindicada a coadministração de EVOTAZ com alfuzosina (ver secção 4.3)
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
<b>Dabigatran</b>	A coadministração com EVOTAZ pode aumentar os níveis plasmáticos de dabigatran com efeitos similares aos observados com outros inibidores fortes da gp-P.  O mecanismo de interação é a inibição da gp-P pelo cobicistate.	É contraindicada a coadministração de EVOTAZ com dabigatran (ver secção 4.3).

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<b>Varfarina</b>	<p>A coadministração com EVOTAZ tem o potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de varfarina.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>A coadministração com EVOTAZ tem o potencial para levar a hemorragias graves e/ou fatais devido à exposição aumentada a varfarina que ainda não foi estudada. Recomenda-se que o INR seja monitorizado.</p>
<b>Apixabano Edoxabano Rivaroxabano</b>	<p>A coadministração com EVOTAZ pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas dos DOACs, que pode levar a um aumento do risco de hemorragias.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 e/ou da gp-P pelo cobicistate.</p>	<p>Não é recomendada a coadministração de apixabano, edoxabano ou rivaroxabano com EVOTAZ.</p>
<b>ANTIPLAQUETÁRIOS</b>		
<b>Ticagrelor</b>	<p>A coadministração de EVOTAZ e ticagrelor pode aumentar as concentrações do agente antiplaquetário.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A e/ou da gp-P pelo atazanavir e cobicistate.</p>	<p>É contraindicada a administração concomitante de EVOTAZ com ticagrelor.</p> <p>É recomendado o uso de outros antiplaquetários que não sejam afetados pela inibição ou indução do CYP (por exemplo, prasugel) (ver secção 4.3).</p>
<b>Clopidogrel</b>	<p>A coadministração de EVOTAZ com clopidogrel pode causar uma potencial redução da atividade antiplaquetária do clopidogrel.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 pelo atazanavir e/ou cobicistate.</p>	<p>Não é recomendada a administração concomitante de EVOTAZ com clopidogrel.</p> <p>É recomendado o uso de outros antiplaquetários que não sejam afetados pela inibição ou indução do CYP (por exemplo, prasugel).</p>
<b>Prasugel</b>	<p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 pelo atazanavir e/ou cobicistate. Espera-se que a atividade antiplaquetária seja adequada.</p>	<p>Não é necessário um ajuste posológico de prasugel.</p>

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<b>ANTIEPILEPTICOS</b>		
<b>Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína</b>	É esperado que estes antiepiléticos diminuam as concentrações plasmáticas de atazanavir e/ou cobicistate.  O mecanismo de interação é a indução da CYP3A pelos antiepiléticos.	É contraindicada a coadministração de EVOTAZ e destes antiepiléticos (ver secção 4.3).
<b>AGENTES ANTIHISTAMÍNICOS</b>		
<b>Astemizol Terfenadina</b>	EVOTAZ não pode ser usado em combinação com medicamentos que sejam substratos da CYP3A e tenham e índice terapêutico estreito.	É contraindicada a coadministração de EVOTAZ com astemizol e terfenadina (ver secção 4.3).
<b>ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOSSUPRESSORES</b>		
<i>Antineoplásicos</i>		
<b>Irinotecano</b>	Atazanavir inibe UGT e pode interferir com o metabolismo do irinotecano, resultando no aumento da toxicidade do irinotecano.	Se EVOTAZ for coadministrado com irinotecano, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente para as reações adversas relacionadas com irinotecano.
<b>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</b>	As concentrações destes imunossupressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com EVOTAZ.  O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 por cobicistate.	As concentrações destes medicamentos podem aumentar quando coadministrados com EVOTAZ num aumento potencial das reações adversas associadas geralmente a estes medicamentos anticancerígenos.
<i>Imunossupressores</i>		
<b>Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus</b>	As concentrações destes imunossupressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com EVOTAZ.  O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 por azatanavir e cobicistate.	É recomendada monitorizações mais frequentes das concentrações terapêuticas para os agentes imunossupressores quando coadministrados com EVOTAZ.

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<b>ANTIPSICÓTICOS</b>		
<b>Pimozida Quetiapina Lurasidona</b>	As concentrações destes imunossupressores podem estar aumentadas quando são coadministrados com EVOTAZ.  O mecanismo da interação é a inibição CYP3A por atazanavir e cobicistate.	É contraindicada a combinação de pimozida, quetiapina ou lurasidona e EVOTAZ (ver secção 4.3).
<b>MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES</b>		
<i>Antiarrítmicos</i>		
<b>Disopiramida Flecainida Mexiletine Propafenona</b>	As concentrações destes antiarrítmicos podem ser aumentadas quando coadministrados com EVOTAZ.  O mecanismo da interação é a inibição CYP3A por atazanavir e cobicistate.	A coadministração com EVOTAZ tem o potencial de produzir reações adversas graves e/ou fatais. É recomendada precaução especial e monitorização das concentrações terapêuticas destes medicamentos caso sejam utilizados concomitantemente com EVOTAZ.
<b>Amiodarona Dronedarona Quinidina Lidocaína sistémica</b>	As concentrações destes antiarrítmicos podem ser aumentadas quando coadministrados com o EVOTAZ.  O mecanismo da interação é a inibição CYP3A por atazanavir e cobicistate.	A amiodarona, dronedarona, quinidina e a lidocaína sistémica possuem uma margem terapêutica estreita e são contraindicadas devido à inibição potencial da CYP3A por EVOTAZ (ver secção 4.3).
<b>Digoxina (0,5 mg dose única)/cobicistate (150 mg doses múltiplas)</b>	As concentrações plasmáticas de digoxina podem ser aumentadas quando coadministrada com EVOTAZ.  Digoxina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑41% C <sub>min</sub> : não determinada  O mecanismo de interação é a inibição da gp-P por cobicistate.	O pico de concentração de digoxina está aumentado quando coadministrada com cobicistate. Quando coadministrada com EVOTAZ, a dose de digoxina deve ser titulada e as concentrações monitorizadas. Inicialmente deve ser prescrita a dose mais baixa de digoxina.

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<i>Antihipertensores</i>		
<b>Metoprolol</b> <b>Timolol</b>	A concentração de beta-bloqueadores pode aumentar quando é coadministrado EVOTAZ.  O mecanismo de interação é a inibição do CYP2D6 por cobicistate.	É recomendada a monitorização clínica quando é coadministrado EVOTAZ e uma redução da dose do beta-bloqueador pode ser necessária.

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>		
<b>Bepiridilo</b>	EVOTAZ não pode ser usado em combinação com medicamentos que sejam substratos da CYP3A e tenham um índice terapêutico estreito.	É contraindicada a coadministração com bepridilo (ver secção 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg uma vez por dia</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetil-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Desacetil-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Desacetil-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Não foi observado efeito significativo nas concentrações de atazanavir. Houve um aumento no intervalo PR máximo comparado com atazanavir em monoterapia.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	A exposição ao diltiazem e ao seu metabolito, desacetil-diltiazem, está aumentada quando o diltiazem é coadministrado com o atazanavir, um componente de EVOTAZ. Deve ser considerada uma redução de 50% da dose inicial, e é recomendada monitorização por eletrocardiograma.
<b>Amlodipina</b> <b>Felodipina</b> <b>Nicardipina</b> <b>Nifedipina</b> <b>Verapamilo</b>	<p>As concentrações destes bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar quando coadministrados com EVOTAZ.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>É necessária precaução. Deve ser considerada a titulação dos bloqueadores de canais de cálcio. É recomendada monitorização por eletrocardiograma.</p> <p>É recomendada monitorização clínica do efeito terapêutico e das reações adversas quando estes medicamentos são coadministrados com EVOTAZ.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<i>Antagonistas dos recetores da endotelina</i>		
<b>Bosentan</b>	<p>A coadministração de bosentan com cobicistate pode levar a uma redução das concentrações plasmáticas de cobicistate.</p> <p>O mecanismo de interação é a indução da CYP3A4 por bosentan.</p>	<p>A concentração plasmática do atazanavir pode diminuir como consequência da redução das concentrações plasmáticas de cobicistate, o que pode levar a uma redução do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.</p> <p>Não é recomendada a coadministração (ver secção 4.4).</p>
<b>CORTICOSTEROIDES</b>		
<b>Dexametasona e outros corticosteroides metabolizados pela CYP3A</b>	<p>A coadministração com dexametasona ou com outros corticosteroides (todas as vias de administração) que induzem a CYP3A pode resultar na perda de efeito terapêutico de EVOTAZ e no desenvolvimento de resistência ao atazanavir.</p> <p>O mecanismo de interação é a indução da CYP3A4 pela dexametasona e a inibição da CYP3A4 pelo atazanavir e/ou cobicistate.</p>	<p>A coadministração com corticosteroides que são metabolizados pela CYP3A, particularmente para o uso a longo prazo, pode aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos dos corticosteroides sistêmicos, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal. O potencial benefício do tratamento <i>versus</i> o risco dos efeitos dos corticosteroides sistêmicos deve ser considerado.</p> <p>Em caso de coadministração de corticosteroides sensíveis à inibição da CYP3A administrados por via cutânea, consulte o Resumo das Características do Medicamento do corticosteroide para conhecer as condições e os usos que aumentam a sua absorção sistémica.</p>

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<p><b>Corticosteroides metabolizados principalmente pela CYP3A</b> (incluindo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).</p>	<p>Interações não estudadas com qualquer um dos componentes de EVOTAZ.</p> <p>As concentrações plasmáticas destes medicamentos podem estar aumentadas quando coadministrados com EVOTAZ, resultando em concentrações séricas de cortisol reduzidas.</p>	<p>O uso concomitante de EVOTAZ e corticosteroides que são metabolizados pela CYP3A (por exemplo propionato de fluticasona ou outros corticosteroides inalados ou nasais) poderá aumentar o risco de desenvolvimento de efeitos sistêmicos de corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal.</p> <p>Não é recomendada a coadministração com corticosteroides metabolizados pela CYP3A, a menos que o potencial benefício para o doente seja superior ao risco, nesse caso os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos sistêmicos dos corticosteróides. Devem ser considerados, particularmente para o uso a longo prazo, corticosteroides que sejam menos dependentes do metabolismo da CYP3A, como a beclometasona para uso intranasal ou inalatório.</p>
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>		
<i>Outros antidepressivos:</i>		
<p><b>Trazodona</b></p>	<p>As concentrações plasmáticas de trazodona podem estar aumentadas quando coadministrada com EVOTAZ.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>Se trazodona é coadministrada com EVOTAZ, a combinação deve ser usada com precaução e deve ser considerada uma dose mais reduzida de trazodona.</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>DISFUNÇÃO ERÉTIL</b>		
<i>Inibidores PDE5</i>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Tadalafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Avanafil</b></p>	<p>Sildenafil, o tadalafil e o vardenafil são metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com EVOTAZ pode produzir concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e um aumento nos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo.</p> <p>O mecanismo desta interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>Os doentes devem ser advertidos sobre estes possíveis efeitos secundários quando se utilizar inibidores PDE5 para a disfunção erétil com EVOTAZ (ver secção 4.4).</p> <p>Para o tratamento da disfunção erétil, é recomendado que quando coadministrado com EVOTAZ, sildenafil deve ser utilizado com precaução a doses reduzidas de 25 mg cada 48 horas; tadanafil deve ser utilizado com precaução a doses reduzidas de 10 mg a cada 72 horas; vardenafil deve ser utilizado com precaução a doses reduzidas não superiores a 2,5 mg cada 72 horas.</p> <p>Aumento da monitorização das reações adversas.</p> <p>É contraindicada a combinação de avanafil e EVOTAZ (ver secção 4.3).</p> <p>Ver também HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR nesta tabela para informação adicional sobre a coadministração de EVOTAZ com sildenafil.</p>
<b>PRODUTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
<p><b>Hipericão ou Erva de São João</b> (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Da utilização concomitante de hipericão com EVOTAZ pode esperar-se que resulte uma redução significativa dos valores plasmáticos de atazanavir. Este efeito pode ser devido à indução da CYP3A4. Há um risco de perda de efeito terapêutico e de desenvolvimento de resistência a atazanavir (ver secção 4.3).</p>	<p>Está contraindicada a coadministração de EVOTAZ com produtos contendo hipericão (ver secção 4.3).</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>CONTRACETIVOS HORMONAIIS</b>		
<b>Progesterona/estrogénios</b>	<p>As concentrações de etinil estradiol e noretisterona estão aumentadas quando um contraceptivo oral combinado contendo estes agentes é coadministrado com atazanavir. O mecanismo de interação é a inibição do metabolismo por atazanavir.</p> <p>Os efeitos da coadministração de EVOTAZ na progesterona e nos estrogénios são desconhecidos.</p>	A coadministração de EVOTAZ e dos contraceptivos hormonais deve ser evitada. É recomendado um método de contraceção (não-hormonal) alternativo fiável.
<b>Drospirenona/etinilestradiol 3 mg/0,02 mg dose única</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com cobicistate 150 mg uma vez por dia)	<p>Drospirenona AUC: ↑ 130% Drospirenona C<sub>max</sub>: ↔ Drospirenona C<sub>min</sub>: Não calculada</p> <p>Etinilestradiol AUC: ↔ Etinilestradiol C<sub>max</sub>: ↔ Etinilestradiol C<sub>min</sub>: Não calculada</p>	As concentrações plasmáticas de drospirenona aumentam após a administração de drospirenona/etinilestradiol com atazanavir/cobicistate. Se drospirenona/etinilestradiol for coadministrada com atazanavir/cobicistate, recomenda-se monitorização clínica devido ao potencial de hipercaliemia.
<b>AGENTES MODIFICADORES DOS LÍPIDOS</b>		
Lomitapida	<p>A coadministração de lomitapida com qualquer um dos componentes de EVOTAZ não foi estudada.</p> <p>A lomitapida é extremamente dependente da CYP3A4 para o seu metabolismo e a coadministração com EVOTAZ pode resultar num aumento das concentrações de lomitapida.</p>	<p>Existe um potencial risco de aumento acentuado dos níveis de transaminase e hepatotoxicidade associados ao aumento das concentrações plasmáticas de lomitapida.</p> <p>É contraindicada a coadministração de lomitapida com EVOTAZ (ver secção 4.3).</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<i>Inibidores da reductase da HMG-CoA</i>		
<b>Sinvastatina</b> <b>Lovastatina</b>	A sinvastatina e a lovastatina dependem grandemente da CYP3A4 para o seu metabolismo e a coadministração com o EVOTAZ pode aumentar as suas concentrações.	É contraindicada a coadministração de sinvastatina ou lovastatina com o EVOTAZ devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).
<b>Atorvastatina 10 mg dose única</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com cobicistate 150 mg uma vez por dia)	Atorvastatina AUC: ↑ 822% Atorvastatina C <sub>max</sub> : ↑ 1785% Atorvastatina C <sub>min</sub> : Não calculada  <i>Atazanavir AUC ↓5%</i> <i>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓7%</i> <i>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓10%</i>	As concentrações plasmáticas de atorvastatina aumentam quando coadministrada com atazanavir/cobicistate.  Não é recomendada a coadministração de atorvastatina com EVOTAZ.
<b>Pravastatina</b> <b>Fluvastatina</b> <b>Pitavastatina</b>	Apesar de não estudado, quando coadministrado com inibidores da protease, existe um potencial para o aumento da exposição a pravastatina ou a fluvastatina. A pravastatina não é metabolizada pelo CYP3A4. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pelo CYP2C9.  As concentrações plasmáticas de pitavastatina podem ser aumentadas com a coadministração de EVOTAZ.	Recomenda-se precaução.
<b>Rosuvastatina (10 mg dose única)</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com cobicistate 150 mg uma vez por dia)	Rosuvastatina AUC: ↑ 242% Rosuvastatina C <sub>max</sub> : ↑ 958% Rosuvastatina C <sub>min</sub> : Não calculada  <i>Atazanavir AUC: ↔</i> <i>Atazanavir C<sub>max</sub>: ↔</i> <i>Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑ 6%</i>	As concentrações plasmáticas de rosuvastatina aumentam quando coadministrada com atazanavir/cobicistate.  Se for necessária a coadministração, não exceder 10 mg de rosuvastatina por dia. É recomendável realizar a monitorização clínica a nível de segurança (ex.: miopatia).

<b>Medicamentos por área terapêutica</b>	<b>Interação</b>	<b>Recomendações relativas a coadministração</b>
<b>AGONISTAS BETA PARA INALAÇÃO</b>		
<b>Salmeterol</b>	<p>A coadministração com EVOTAZ pode resultar em concentrações aumentadas de salmeterol e num aumento de acontecimentos adversos associados a salmeterol.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	Não é recomendada a coadministração de salmeterol com o EVOTAZ (ver secção 4.4).
<b>DERIVADOS ERGOT</b>		
<b>Dihidroergotamina Ergometrina Ergotamina Metilergonovina</b>	EVOTAZ não pode ser usado em combinação com medicamentos que sejam substratos da CYP3A e tenham um índice terapêutico estreito.	É contraindicada a coadministração de EVOTAZ e destes derivados ergot (ver secção 4.3).
<b>NEUROLÉPTICOS</b>		
<b>Perfenazina Risperidona Tioridazina</b>	<p>A coadministração de neurolépticos com EVOTAZ pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas dos neurolépticos.</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 e/ou CYP2D6 pelo atazanavir e/ou cobicistate.</p>	Poderá ser necessária uma redução na dose de neurolépticos metabolizados pela CYP3A ou CYP2D6 quando coadministrados com EVOTAZ.
<b>OPIÁCEOS</b>		
<b>Buprenorfina, uma vez por dia, dose de manutenção estável</b> (atazanavir 300 mg uma vez por dia com ritonavir 100 mg uma vez por dia)	<p>Buprenorfina AUC ↑67% Buprenorfina C<sub>max</sub> ↑37% Buprenorfina C<sub>min</sub> ↑69%</p> <p>Norbuprenorfina AUC ↑105% Norbuprenorfina C<sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfina C<sub>min</sub> ↑101%</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 e UGT1A1 por atazanavir.</p> <p>As concentrações de atazanavir não foram afetadas significativamente.</p>	A coadministração requer monitorização clínica da sedação e efeitos cognitivos. Pode ser considerada uma redução da dose de buprenorfina.

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>Buprenorphine/naloxona em combinação com cobicistate</b>	<p>Buprenorfina AUC: ↑35%  Buprenorfina C<sub>max</sub>: ↔66%  Buprenorfina C<sub>min</sub>: ↑66%</p> <p>Naloxona AUC: ↓28%  Naloxona C<sub>max</sub>: ↓28%</p> <p>O mecanismo de interação é a inibição da CYP3A4 por cobicistate.</p>	
<b>Metadona, dose de manutenção estável</b> (atazanavir 400 mg uma vez por dia)	<p>Não foi observado um efeito significativo nas concentrações da metadona quando coadministrada com atazanavir. Dado que cobicistate demonstrou não ter efeito significativo nas concentrações de metadona, não são esperadas interações caso a metadona seja coadministrada com EVOTAZ.</p>	<p>Não é necessário o acerto da dose se a metadona for coadministrada com EVOTAZ.</p>
<b>HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR</b>		
<i>Inibidores PDE5</i>		
<b>Sildenafil</b>	<p>A coadministração com EVOTAZ pode resultar em concentrações aumentadas do inibidor PDE5 e num aumento dos acontecimentos adversos associados ao inibidor PDE5.</p> <p>O mecanismo da interação é a inibição CYP3A4 por atazanavir e cobicistate.</p>	<p>Não foi estabelecida uma dose segura e eficaz para sildenafil em associação com EVOTAZ, quando utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar. Sildenafil é contraindicado quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (ver secção 4.3).</p>

Medicamentos por área terapêutica	Interação	Recomendações relativas a coadministração
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam e o triazolam são extensamente metabolizados pela CYP3A4. A coadministração com EVOTAZ pode levar a um grande aumento na concentração destas benzodiazepinas. Não foram realizados estudos de interação para a coadministração de EVOTAZ com benzodiazepinas. Com base nos dados observados com outros inibidores da CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente superiores quando midazolam é administrado por via oral. Os dados da utilização concomitante de midazolam parentérico com outros inibidores da protease sugerem um possível aumento de 3-4 vezes nas concentrações plasmáticas de midazolam.	EVOTAZ não deve ser coadministrado com triazolam ou midazolam oral (ver secção 4.3), e recomenda-se precaução na coadministração de EVOTAZ e midazolam parentérico. A coadministração de EVOTAZ com midazolam parentérico deve ser feita em unidade de cuidados intensivos (UCI), ou semelhante, que permita rigorosa monitorização clínica e apoio médico apropriado no caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado o acerto da dose, especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<b>Buspirona</b> <b>Clorazepato</b> <b>Diazepam</b> <b>Estazolam</b> <b>Flurazepam</b> <b>Zolpidem</b>	As concentrações destes sedativos/hipnóticos podem estar aumentadas quando coadministrados com EVOTAZ.  O mecanismo de interação é a inibição do CYP3A4 por cobicistate.	Para estes sedativos/hipnóticos, poderá ser necessária a redução da dose e é recomendada a monitorização das concentrações.
<b>AGENTES DE MOTILIDADE GASTROINTESTINAL</b>		
<b>Cisapride</b>	EVOTAZ não pode ser usado em combinação com medicamentos que sejam substratos da CYP3A e tenham e índice terapêutico estreito.	É contraindicada a coadministração de EVOTAZ e cisapride (ver secção 4.3).

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

EVOTAZ não é recomendado durante a gravidez nem deve ser iniciado em doentes grávidas; é recomendado um regime alternativo (ver secções 4.2 e 4.4). Isto deve-se a exposições substancialmente mais baixas de cobicistate e, conseqüentemente, exposições mais baixas de agentes antirretrovirais coadministrados, incluindo atazanavir, durante o segundo e terceiro trimestres, em comparação ao pós-parto.

Os estudos em animais com EVOTAZ são insuficientes para determinar a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

### Amamentação

Atazanavir, a substância ativa de EVOTAZ, foi detetado no leite humano. Desconhece-se se cobicistate/metabolitos são excretados no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de cobicistate/dos seus metabolitos no leite. Estudos em animais demonstraram a excreção de cobicistate/metabolitos no leite. Devido à potencial transmissão do VIH e das potenciais reações adversas em lactentes, as mulheres devem ser aconselhadas a não amamentar caso estejam a receber EVOTAZ.

### Fertilidade

Não foi estudado efeito de EVOTAZ na fertilidade em humanos. Num estudo não clínico de fertilidade de desenvolvimento embrionário precoce em ratos, atazanavir alterou o ciclo de estrogénios sem efeito no acasalamento ou fertilidade (ver secção 5.3). Não existem dados sobre o efeito de cobicistate na fertilidade. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos de cobicistate na fertilidade.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de EVOTAZ sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Podem ocorrer tonturas após a administração de regimes contendo atazanavir ou cobicistate (ver secção 4.8).

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global de EVOTAZ é baseado em dados disponíveis de ensaios clínicos conduzidos com atazanavir, atazanavir potenciado com cobicistate ou ritonavir, e dados pós-comercialização.

Como EVOTAZ contém atazanavir e cobicistate, devem ser esperadas as reações adversas associadas com cada um dos componentes.

Num ensaio clínico de fase III (GS-US-216-0114), as reações adversas mais frequentemente notificadas no grupo de atazanavir potenciado com cobicistate estavam associadas com níveis elevados de bilirrubina (ver tabela 2).

Em dois estudos clínicos controlados em que indivíduos receberam atazanavir isoladamente (400 mg uma vez por dia) ou atazanavir (300 mg por dia) potenciado com ritonavir (100 mg por dia), as reações adversas mais frequentemente notificadas foram náuseas, diarreia e icterícia. Na maioria dos casos, a icterícia foi notificada dentro de poucos dias a poucos meses após iniciação do tratamento (ver secção 4.4).

Foi notificada durante a vigilância do medicamento na fase de pós-comercialização, doença renal crônica em doentes infetados com VIH e tratados com atazanavir, com ou sem ritonavir (ver secção 4.4).

#### Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas estão listadas por classe de sistemas de órgãos e frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), e raras ( $\geq 1/10.000$  a  $1/1.000$ ). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 2: Lista tabelar de reações adversas**

<b>Classe de sistema de órgãos Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	hipersensibilidade
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	
Frequentes	aumento do apetite
Pouco frequentes	perda de peso, ganho de peso, anorexia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	insónia, sonhos estranhos
Pouco frequentes	depressão, perturbação do sono, desorientação, ansiedade
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	cefaleia, tonturas, sonolência, disgeusia
Pouco frequentes	neuropatia periférica, síncope, amnésia
<i>Afeções oculares</i>	
Muito frequentes	icterícia ocular
<i>Cardiopatias</i>	
Pouco frequentes	<i>torsades de pointes</i> <sup>a</sup>
Raras	intervalo QTc prolongado <sup>a</sup> , edema, palpitação
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	hipertensão
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	
Pouco frequentes	dispneia
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Muito frequentes	náuseas
Frequentes	vómitos, diarreia, dispepsia, dor abdominal, distensão abdominal, flatulência, boca seca
Pouco frequentes	Pancreatite, gastrite, estomatite aftosa
<i>Afeções hepatobiliares</i>	
Muito frequentes	icterícia
Frequentes	hiperbilirrubinemia
Pouco frequentes	hepatite, litíase biliar <sup>a</sup> , colestase <sup>a</sup>
Raras	hepatosplenomegalia, colecistite <sup>a</sup>

<b>Classe de sistema de órgãos Frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Frequentes	erupção cutânea
Pouco frequentes	prurido, eritema multiforme <sup>a,b</sup> , erupções cutâneas tóxicas <sup>a,b</sup> , síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos <sup>a,b</sup> , angioedema <sup>a</sup> , urticária, alopecia
Raros	síndrome de Stevens-Johnson <sup>a,b</sup> , erupção cutânea vesiculobolhosa, eczema, vasodilatação
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:</i>	
Pouco frequentes	mialgia, atrofia muscular, artralgia
Raras	miopatia
<i>Doenças renais e urinárias</i>	
Pouco frequentes	nefrolitíase <sup>a</sup> , hematuria, proteinúria, polaquiúria, nefrite intersticial, doença renal crónica <sup>a</sup>
Raras	dor renal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	
Pouco frequentes	ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	fadiga
Pouco frequentes	pirexia, astenia, dor torácica, mal-estar geral
Raras	perturbação da marcha

<sup>a</sup> Estas reações adversas foram identificadas pela vigilância pós-comercialização; contudo, as frequências foram estimadas por cálculo estatístico com base no número total de doentes expostos ao atazanavir (com ou sem ritonavir) em ensaios clínicos aleatorizados e controlados e outros disponíveis (n = 2321).

<sup>b</sup> Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas para mais detalhes.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Síndrome de reativação imunitária e doenças autoimunes*

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tais como a Doença de Graves e hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

##### *Osteonecrose*

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

##### *Parâmetros metabólicos*

O peso e os níveis de lípidos no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

##### *Erupção cutânea e síndromes associados*

As erupções cutâneas são geralmente erupções cutâneas maculopapulares ligeiras a moderadas que ocorrem nas primeiras 3 semanas após o início da terapia com atazanavir.

Em doentes a receber atazanavir foram notificados síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupções cutâneas tóxicas e síndrome de erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal*

Cobicistate, um componente de EVOTAZ, demonstrou diminuir a depuração de creatinina estimada devido à inibição da secreção tubular de creatinina. Um aumento basal da creatinina sérica devido somente ao efeito inibitório do cobicistate, geralmente não excede os 0,4 mg/dl.

No estudo GS-US-216-0114, a diminuição da depuração da creatinina estimada ocorreu no tratamento com o cobicistate, depois do qual estabilizou. A mudança média ( $\pm$  SD) na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) pelo método de Cockcroft-Gault, após 144 semanas de tratamento, foi de  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min no grupo de dose fixa do atazanavir potenciado com cobicistate mais emtricitabina e tenofovir DF, e  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min no grupo de dose fixa de atazanavir potenciado com ritonavir mais emtricitabina e tenofovir DF.

### *Efeitos no fígado*

No estudo GS-US-216-0114, a hiperbilirrubinemia ( $> 1 \times$  LSN) foi frequente em 144 semanas de tratamento: 97,7% no grupo de dose fixa de atazanavir potenciado com o cobicistate mais emtricitabina e tenofovir DF, e 97,4% no grupo de dose fixa de atazanavir potenciado com ritonavir mais emtricitabina e tenofovir DF. Contudo, uma maior percentagem de doentes no grupo de atazanavir potenciado com cobicistate tiveram níveis aumentados de bilirrubina total  $> 2 \times$  LSN quando comparado com o grupo de atazanavir potenciado com ritonavir (88,0% versus 80,9%). A taxa de descontinuação do medicamento devido aos efeitos adversos relacionados com a bilirrubina foi baixa e similar em ambos os grupos (4,9% no grupo potenciado por cobicistate e 4,0% no grupo potenciado por ritonavir). Foi notificado um aumento de  $> 3 \times$  LSN na alanina aminotransferase ou na aspartato aminotransferase em 12,8% dos sujeitos do grupo potenciado pelo cobicistate e 9,0% no grupo potenciado pelo ritonavir.

### *Alterações laboratoriais*

As alterações laboratoriais mais frequentemente notificadas em doentes tratados com regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs foram elevação da bilirrubina total relatadas predominantemente como bilirrubina indireta (não conjugada) elevada (87% de Grau 1, 2, 3 ou 4). Foi observada elevação de Grau 3 ou 4 da bilirrubina total em 37% (6% de Grau 4). Entre os doentes envolvidos na experiência tratados com 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia, durante uma mediana de 95 semanas, 53% apresentavam elevações da bilirrubina total de Grau 3-4 (ver secção 4.4). Entre os doentes sem terapêutica prévia tratados com 300 mg de atazanavir uma vez por dia com 100 mg de ritonavir uma vez por dia durante uma mediana de 96 semanas, 48% apresentaram elevações da bilirrubina total de Grau 3-4 (ver secção 4.4).

Outras alterações laboratoriais acentuadas (grau 3 ou 4) notificadas em  $\geq 2\%$  dos doentes a receber regimes contendo atazanavir e um ou mais NRTIs incluem: creatina cinase elevada (7%), alanina aminotransferase/transaminase glutâmica-pirúvica sérica (ALT/SGPT) elevada (5%), neutrófilos baixos (5%), aspartato aminotransferase/transaminase glutâmica-oxaloacética (AST/SGOT) elevada (3%) e lipase elevada (3%).

Dois por cento de doentes tratados com atazanavir tiveram elevações concomitantes de Grau 3-4 das ALT/AST e de Grau 3-4 da bilirrubina total.

### População pediátrica

#### *Doentes pediátricos com 3 meses a $< 12$ anos de idade*

Nos estudos clínicos a duração média do tratamento com atazanavir nos doentes pediátricos com idade superior a 3 meses e inferior a 18 anos foi de 115 semanas. O perfil de segurança nestes estudos foi, na globalidade, comparável ao observado nos adultos. Nos doentes pediátricos foi notificado bloqueio auriculoventricular assintomático de grau um (23%) e de grau dois (1%). A alteração laboratorial mais frequentemente notificada em doentes pediátricos a receber atazanavir foi a elevação da bilirrubina total ( $\geq 2,6$  vezes limite superior normal, Grau 3-4) que ocorreu em 45% dos doentes.

#### *Doentes pediátricos com 12 e < 18 anos de idade e pesando mais de 35 kg*

A segurança de atazanavir administrado com cobicistate mais dois NRTIs (N = 14) foi avaliada em doentes pediátricos com supressão virológica infetados com VIH-1 entre as idades de 12 a < 18 anos por 48 semanas num estudo clínico aberto (GS-US-216-0128). Neste estudo, o perfil de segurança de atazanavir e cobicistate foi semelhante ao dos adultos.

#### Outras populações especiais

##### *Doentes coinfetados com vírus da hepatite B e/ou hepatite C*

Os doentes coinfetados com hepatite B e/ou C estavam mais suscetíveis de ter elevações dos valores de base das transaminases hepáticas do que os doentes sem hepatite viral crónica. Entre estes doentes e os doentes sem hepatite viral não foram observadas diferenças na frequência das elevações da bilirrubina. A frequência de hepatite emergente com o tratamento ou de elevações da transaminase nos doentes coinfetados foi comparável entre atazanavir e os regimes comparadores (ver secção 4.4).

##### *Doentes com coinfeção crónica pelos vírus da hepatite B ou da hepatite C*

No estudo GS-US-216-0114, 3,6% dos doentes eram positivos ao antígeno de superfície do vírus da hepatite B e 5,3% eram seropositivos para o vírus da hepatite C. Os doentes com alterações laboratoriais significativas da função hepática têm na generalidade valores basais anormais das transaminases (AST ou ALT), evidenciando a coinfeção com vírus da hepatite B ou C crónicas ou agudas, com medicamentos hepatotóxicos concomitantes (por exemplo, isoniazida), ou história médica de alcoolismo ou abuso de álcool.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

A experiência de sobredosagem aguda com EVOTAZ é limitada.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com EVOTAZ. Caso ocorra sobredosagem com EVOTAZ, o doente tem que ser monitorizado para evidência de toxicidade. O tratamento deve consistir em medidas gerais de suporte, incluindo monitorização dos sinais vitais e ECG, assim como, observação do estado clínico do doente. Uma vez que atazanavir e cobicistate são extensamente metabolizados pelo fígado e apresentam uma ligação elevada às proteínas plasmáticas, não é provável que a diálise seja benéfica na remoção significativa deste medicamento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico; antivirais para o tratamento de infeções por VIH, associações. Código ATC: J05AR15

#### Mecanismo de ação

EVOTAZ é uma associação de dose fixa do medicamento antiviral atazanavir potenciado pelo potenciador farmacocinético cobicistate.

### *Atazanavir*

Atazanavir é um azapéptido inibidor da protease do VIH-1 (IP). O composto inibe seletivamente o processamento específico pelo vírus das proteínas virais Gag-Pol nas células infetadas pelo VIH-1, impedindo, consequentemente, a formação de viriões maduros e a infeção de outras células.

### *Cobicistate*

Cobicistate é um inibidor seletivo, baseado no mecanismo de inibição do citocromo P450 da subfamília da CYP3A. A inibição do metabolismo por cobicistate mediada pela CYP3A, aumenta a exposição sistémica aos substratos CYP3A, como atazanavir, verificando-se uma biodisponibilidade limitada e uma semivida curta devido ao metabolismo dependente do CYP3A.

### Atividade antiviral *in vitro*

#### *Atazanavir*

Atazanavir tem atividade anti-VIH-1 (incluindo todos os clados testados) e atividade anti-VIH-2 em culturas celulares.

#### *Cobicistate*

Cobicistate não possui atividade antiviral.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### *Efeito de cobicistate na farmacocinética de atazanavir*

O efeito antirretroviral de EVOTAZ é devido ao componente atazanavir. A atividade de cobicistate como um potenciador farmacocinético de atazanavir foi demonstrado em ensaios farmacocinéticos. Nestes ensaios farmacocinéticos, a exposição a atazanavir 300 mg com cobicistate 150 mg foi consistente com o observado quando potenciado com ritonavir 100 mg. EVOTAZ é bioequivalente a atazanavir 300 mg uma vez por dia em combinação com cobicistate 150 mg uma vez por dia coadministrado como agentes de dose única (ver secção 5.2).

### Eficácia e segurança clínicas

#### *Em doentes com infeção pelo VIH-1, sem terapêutica prévia*

A segurança e eficácia de cobicistate com atazanavir em doentes infetados pelo VIH-1 foram avaliadas no estudo GS-US-216-0114 de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo em doentes infetados com o VIH-1 sem experiência terapêutica prévia (n = 692) com uma depuração da creatinina estimada acima de 70 ml/min, no início do estudo.

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1 de modo a receberem atazanavir 300 mg e cobicistate 150 mg uma vez por dia ou atazanavir 300 mg e ritonavir 100 mg uma vez por dia, cada um administrado conjuntamente com um regime fixo contendo tenofovir DF 300 mg e emtricitabina 200 mg, administrados na forma de um comprimido da associação de doses fixas. A aleatorização foi estratificada durante o rastreio ao nível do ARN VIH-1 ( $\leq 100.000$  cópias/ml ou  $> 100.000$  cópias/ml). A taxa de resposta virológica foi avaliada nos dois braços de tratamento e a resposta virológica foi definida como a obtenção de uma carga viral não detetável (ARN VIH-1  $< 50$  cópias/ml). Sabia-se que os vírus eram sensíveis a atazanavir, emtricitabina e tenofovir DF no basal.

As características basais e as características demográficas foram semelhantes entre os grupos do atazanavir com cobicistate e de atazanavir com ritonavir. A idade mediana dos doentes foi 36 anos (intervalo: 19-70). A mediana basal de ARN VIH-1 plasmático foi de  $\log_{10} 4,81$  cópias/ml (intervalo 3,21-6,44). A mediana basal da contagem de células CD4+ foi de 352 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 1-1455) e 16,9% tiveram uma contagem de células CD4+  $\leq 200$  células/mm<sup>3</sup>. A percentagem de doentes com carga viral de base  $> 100.000$  cópias/ml foi de 39,7%. Os resultados do tratamento nas Semanas 48 e 144 do estudo GS-US-216-0114 são apresentados na tabela 3.

**Tabela 3: Resultado virológico do tratamento aleatorizado do estudo GS-US-216-0114 nas Semanas 48<sup>a</sup> e 144<sup>b</sup>**

	Semana 48		Semana 144	
	Atazanavir com cobicistate <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir com ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)	Atazanavir com cobicistate <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir com ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)
<b>Sucesso virológico</b> ARN VIH-1 < 50 cópias/ml	85%	87%	72%	74%
Diferença entre tratamentos	-2,2% (IC 95% = -7,4%; 3,0%)		-2,1% (IC 95% = -8,7%; 4,5%)	
<b>Falência virológica<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Sem dados virológicos na janela da Semana 48 ou da Semana 144</b>	9%	9%	20%	21%
Medicamento do estudo interrompido devido a AA ou morte <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Medicamento do estudo interrompido devido a outras razões e ao último ARN VIH-1 disponível < 50 cópias/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Falta de dados durante a janela embora em tratamento com o medicamento do estudo	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> A janela da semana 48 é entre o Dia 309 e o Dia 378 (inclusive).

<sup>b</sup> A janela da semana 144 é entre o Dia 967 e o Dia 1.050 (inclusive).

<sup>c</sup> Inclui doentes que tinham  $\geq 50$  cópias/ml nas janelas da Semana 48 ou 144; doentes que interromperam precocemente devido a falta ou perda de eficácia; doentes que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso; morte ou falta ou perda de eficácia; e que na altura da interrupção tinham um valor viral  $\geq 50$  cópias/ml.

<sup>d</sup> Inclui doentes que interromperam devido a acontecimento adverso (AA) ou morte no ponto de tempo desde o Dia 1 ao longo de toda a janela de tempo se resultasse na ausência de dados virológicos em tratamento durante a janela especificada.

<sup>e</sup> Inclui doentes que interromperam por outras razões diferentes de um acontecimento adverso, morte ou falta ou perda de eficácia, por exemplo, retiraram o consentimento, perdidos para o seguimento.

<sup>f</sup> Mais regime terapêutico de base da associação de doses fixas de emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg

A associação de dose fixa de atazanavir com cobicistate e emtricitabina e tenofovir DF foi não inferior na obtenção de um ARN VIH-1 < 50 cópias/ml quando comparado com atazanavir e ritonavir em associação de doses fixas de emtricitabina e tenofovir DF.

No estudo GS-US-216-0114, o aumento médio da contagem de células CD4+ inicial nas Semanas 48 e 144 foi de 213 e 310 células/mm<sup>3</sup> em doentes a receberem atazanavir potenciado com cobicistate e de 219 e 332 células/mm<sup>3</sup> em doentes a receberem atazanavir potenciado com ritonavir, respetivamente.

### Resistência

Cobicistate não seleciona mutações de resistência ao VIH, por não ter atividade antiviral. O perfil de resistência de EVOTAZ está associado a atazanavir.

### *Atazanavir*

Nos ensaios clínicos de doentes sem tratamento antirretroviral prévio, tratados com atazanavir não potenciado, a substituição I50L, por vezes em associação a uma alteração A71V, é a substituição de resistência característica para atazanavir. Os níveis de resistência ao atazanavir variaram de 3,5 a 29 vezes sem evidência de resistência cruzada fenotípica a outros IPs. Para mais informação consulte o Resumo das Características do Medicamento do REYATAZ.

### *Atazanavir com cobicistate*

Estão disponíveis dados limitados quanto ao desenvolvimento de resistência a atazanavir potenciado com cobicistate.

Numa análise aos doentes considerados em falência terapêutica tratados com atazanavir 300 mg coadministrado com cobicistate 150 mg, no estudo GS-US-216-0114 até à semana 144, os dados genotípicos avaliáveis de isolados emparelhados entre o início do estudo e as falências terapêuticas estavam disponíveis para todas as 21 falências virológicas neste grupo (6%, 21/344). Entre os 21 doentes, 3 desenvolveram substituição M184V de resistência associada à emtricitabina. Nenhum doente desenvolveu a substituição K65R ou K70E de resistência associada ao tenofovir ou qualquer substituição de resistência primária associada a inibidores da protease. No grupo de atazanavir 300 mg coadministrado com ritonavir 100 mg, estavam disponíveis dados genotípicos avaliáveis para todas as 19 falências virológicas (5%, 19/348). Dos 19 doentes, 1 desenvolveu a substituição M184V de resistência associada a emtricitabina, em que nem tenofovir nem inibidores da protease estão associados a resistências de substituição.

### População pediátrica

#### *Doentes pediátricos com 3 meses a < 12 anos de idade ou pesando menos de 35 kg*

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com EVOTAZ no tratamento da infeção pelo VIH-1 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

#### *Doentes pediátricos com 12 e < 18 anos de idade e pesando mais de 35 kg*

A segurança e eficácia de atazanavir com cobicistate foram avaliadas num estudo de fase 2/3 aberto GS-US-216-0128 em doentes pediátricos com supressão virológica infetados com VIH-1 entre as idades de 12 e < 18 anos com depuração de creatinina basal estimada  $\geq 90$  mL/min. Catorze doentes receberam atazanavir 300 mg uma vez ao dia com cobicistate 150 mg uma vez ao dia administrado com um regime de base contendo dois NRTIs.

A idade mediana dos doentes era de 14 anos (intervalo: 12 a 17); o peso médio dos doentes foi de 52,7 Kg (intervalo: 46,5 a 63,3); 71% eram homens; 57% eram Asiáticos, 29% eram Brancos e 14% eram Negros. No basal, 13/14 indivíduos tinham RNA de VIH-1 plasmático < 50 cópias/ml e 1 indivíduo tinha RNA de VIH-1 plasmático = 50 cópias/ml.

Em doentes tratados com atazanavir + cobicistate, a contagem mediana de células CD4+ e CD4+% basal foi de 770 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 486 a 1765) e 33% (intervalo: 23% a 45%), respetivamente. Na semana 48, 93% (13/14) dos doentes retinham o RNA do VIH-1 < 50 cópias/ml e a alteração mediana desde o basal na contagem de células CD4+ e CD4+% era -60 células/mm<sup>3</sup> e -0,3%, respetivamente. Três dos 14 doentes qualificaram-se para análise de resistência: 1 doente não apresentou resistência na protease ou transcriptase reversa e 2 tinham dados ausentes devido à falha do ensaio.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Um comprimido de EVOTAZ é bioequivalente a uma cápsula de atazanavir (300 mg) mais um comprimido de cobicistate (150 mg) seguidos de uma dose única com uma refeição ligeira em indivíduos saudáveis (n = 62).

As declarações que se seguem refletem as propriedades farmacocinéticas de atazanavir em combinação com cobicistate ou dos componentes individuais de EVOTAZ.

### Absorção

Num ensaio onde doentes infetados por VIH (n = 22) foram instruídos a tomar atazanavir 300 mg com cobicistate 150 mg uma vez por dia com alimentos, o valor da  $C_{max}$  de atazanavir no estado estacionário,  $AUC_{tau}$  e  $C_{tau}$  (média  $\pm$  SD) foram  $3,9 \pm 1,9$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $46,1 \pm 26,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  e  $0,80 \pm 0,72$   $\mu\text{g/ml}$ , respetivamente. O valor da  $C_{max}$  de cobicistate no estado estacionário,  $AUC_{tau}$  e  $C_{tau}$  (média  $\pm$  SD) foram  $1,5 \pm 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $11,1 \pm 4,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  e  $0,05 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$ , respetivamente (n = 22).

#### *Efeito dos alimentos*

A administração de uma dose única de EVOTAZ com uma refeição ligeira (336 kcal, 5,1 g de gordura, 9,3 g de proteína) resultou num aumento de 42% da  $C_{max}$  de atazanavir, num aumento de 28% de AUC de atazanavir, num aumento de 31% da  $C_{max}$  de cobicistate, e num aumento de 24% da AUC de cobicistate em relação ao estado de jejum. A administração de uma dose única de EVOTAZ com uma refeição com alto teor em gordura (1.038 kcal, 59 g de gordura, 37 g de proteínas) resultou numa redução de 14% da  $C_{max}$  de atazanavir, sem alteração da AUC de atazanavir ou das exposições de cobicistate ( $C_{max}$ , AUC) em relação ao estado de jejum. A concentração a 24 horas de atazanavir após uma refeição de elevado teor em gordura foi aumentada aproximadamente a 23% devido a um atraso na absorção, a mediana de  $T_{max}$  aumentou de 2,0 a 3,5 horas. A  $C_{max}$  e as AUCs depois de uma refeição rica em lípidos decresceram 36% e 25% em comparação com a administração com uma refeição ligeira, respetivamente. Contudo, a concentração de atazanavir no decorrer de 24 horas foi semelhante quando EVOTAZ é tomado com uma refeição ligeira e uma refeição rica em lípidos. Para melhorar a biodisponibilidade, o EVOTAZ tem que ser tomado com alimentos.

### Distribuição

#### *Atazanavir*

Atazanavir ligou-se em cerca de 86% às proteínas séricas humanas num intervalo de concentrações de 100 a 10.000 ng/ml. Atazanavir liga-se à alfa-1-ácido glicoproteína (AAG) e albumina numa extensão semelhante (89% e 86%, respetivamente, a 1000 ng/ml). Num estudo de dose múltipla em doentes infetados pelo VIH, com a administração de 400 mg de atazanavir uma vez por dia com uma refeição ligeira durante 12 semanas, foi detetado atazanavir no líquido cerebrospinal e no sêmen.

#### *Cobicistate*

Cobicistate apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de 97-98% e a razão das concentrações médias do fármaco entre plasma e sangue foi de 2.

### Biotransformação

#### *Atazanavir*

Estudos em humanos e estudos *in vitro* utilizando microssomas hepáticos humanos demonstraram que atazanavir é principalmente metabolizado pela isoenzima CYP3A4 em metabolitos oxigenados. Os metabolitos são depois excretados na biliar como metabolitos livres ou glucuronados. As vias metabólicas secundárias adicionais consistem em N-desalquilação e hidrólise. Foram caracterizados dois metabolitos secundários do atazanavir no plasma. Nenhum metabolito demonstrou atividade antiviral *in vitro*.

#### *Cobicistate*

Cobicistate é metabolizado por oxidação mediada pelo CYP3A (principal) e CYP2D6 (de menor importância) e não sofre glucuronidação. Após a administração oral do [ $^{14}\text{C}$ ]cobicistate, 99% da radioatividade circulante no plasma consistiu em cobicistate inalterado. São observados níveis baixos de metabolitos na urina e nas fezes e os mesmos não contribuem para a atividade inibidora do CYP3A de cobicistate.

## Eliminação

### *Atazanavir*

Após uma dose única de 400 mg do <sup>14</sup>C-atazanavir, 79% e 13% da radioatividade total foi recuperada das fezes e urina, respetivamente. O fármaco inalterado detetado nas fezes e urina correspondeu a aproximadamente 20% e 7% da dose administrada, respetivamente. A excreção urinária média do fármaco inalterado foi de 7% após 2 semanas com administração de 800 mg uma vez por dia. Em doentes adultos infetados pelo VIH (n = 33, estudos combinados), a semivida média de eliminação no intervalo das doses para o atazanavir foi 12 horas no estado estacionário após a administração de uma dose de 300 mg diários com 100 mg de ritonavir diários com uma refeição ligeira.

### *Cobicistate*

Após a administração oral do [<sup>14</sup>C]cobicistate, 86% e 8,2% da dose foi recuperada respetivamente nas fezes e na urina. A semivida plasmática terminal mediana do cobicistate após administração de cobicistate é aproximadamente de 3-4 horas.

## Linearidade/não-linearidade

### *Atazanavir*

Atazanavir não demonstrou linearidade farmacocinética com aumentos mais do que proporcionais à dose nos valores de AUC e C<sub>max</sub> no intervalo de doses de 200 mg a 800 mg uma vez por dia.

### *Cobicistate*

As exposições a cobicistate são não lineares e maiores do que as proporcionais à dose no intervalo de 50 mg a 400 mg, consistente com um inibidor baseado no mecanismo do CYP3A.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

#### Atazanavir

Em voluntários saudáveis, a eliminação renal de atazanavir inalterado foi de aproximadamente 7% da dose administrada. Não há dados farmacocinéticos disponíveis para atazanavir em combinação com cobicistate em doentes com insuficiência renal. Atazanavir foi estudado em doentes adultos com compromisso renal grave (n = 20), incluindo os doentes em hemodiálise, com doses múltiplas de 400 mg uma vez por dia. Apesar deste estudo apresentar algumas limitações (i.e. não foram estudadas as concentrações do fármaco não ligado), os resultados sugeriram que os parâmetros farmacocinéticos de atazanavir diminuíram em 30% a 50% nos doentes a fazer hemodiálise em comparação com os doentes com função renal normal. O mecanismo desta diminuição não é conhecido (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Cobicistate

Um estudo da farmacocinética de cobicistate foi realizado em voluntários sem infeção pelo VIH-1 com compromisso renal grave (depuração da creatinina estimada inferior a 30 ml/min). Não se observaram diferenças relevantes na farmacocinética do cobicistate entre doentes com compromisso renal grave e voluntários saudáveis, consistentes com a depuração renal baixa do cobicistate.

### *Compromisso hepático*

#### Atazanavir

Atazanavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Não foram estudados os efeitos da afeção hepática na farmacocinética de atazanavir após administração de cobicistate. Espera-se que as concentrações de atazanavir com cobicistate sejam aumentadas nos doentes com afeção hepática moderada ou grave (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Cobicistate

Cobicistate é metabolizado e eliminado principalmente no fígado. Um estudo da farmacocinética de cobicistate foi realizado em voluntários sem infeção pelo VIH-1 com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh). Não se observaram diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética

de cobicistate entre doentes com compromisso moderado e voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste da posologia de cobicistate em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. O efeito do compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) na farmacocinética de cobicistate não foi estudado.

#### *Idosos*

A farmacocinética de atazanavir e cobicistate, em combinação ou não, não foi totalmente avaliada nos idosos (65 anos de idade ou mais).

#### *População pediátrica*

##### *Doentes pediátricos com 3 meses a < 12 anos de idade*

Para doentes pediátricos com 3 meses a < 12 anos de idade não existem dados disponíveis quanto à farmacocinética de atazanavir e cobicistate em combinação.

##### *Doentes pediátricos com 3 meses a < 12 anos de idade ou pesando menos de 35 kg*

Em doentes pediátricos com 12 a < 18 anos de idade que receberam atazanavir potenciado com cobicistate (n = 14) no Estudo GS-US-216-0128, as exposições de atazanavir e cobicistate ( $AUC_{tau}$ ,  $C_{max}$  e  $C_{trough}$ ) foram maiores (24% a 180%) do que em adultos; no entanto, os aumentos não foram considerados clinicamente significativos, uma vez que os perfis de segurança foram semelhantes em doentes adultos e pediátricos.

#### *Sexo*

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo com atazanavir ou cobicistate.

#### *Raça*

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à etnicidade com o atazanavir ou cobicistate.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Num estudo de toxicidade oral com a associação de atazanavir e cobicistate no rato, com a duração de 3 meses, não se observaram interações toxicológicas aparentes nem toxicidades aditivas ou sinérgicas. Quando comparado com os seus perfis em monoterapia todos os resultados poderiam ser atribuídos a atazanavir ou a cobicistate.

Num estudo farmacológico *ex vivo* no coelho, foram expostos corações isolados ao atazanavir, cobicistate, ou atazanavir e cobicistate em combinação. Cada componente produziu efeitos na função ventricular esquerda e no prolongamento do intervalo PR em concentrações médias pelo menos 35 vezes mais elevadas do que a exposição humana na dose diária recomendada do atazanavir e cobicistate (DHR),  $C_{max}$ . Quando administradas em combinação, não foram observados claramente efeitos cardiovasculares aditivos ou sinérgicos em concentrações de atazanavir e cobicistate pelo menos 2 vezes mais elevadas que a exposição humana na dose diária recomendada de atazanavir e cobicistate (DHR),  $C_{max}$ .

As descrições que se seguem refletem os resultados de segurança pré-clínica de cada substância ativa de EVOTAZ.

#### Atazanavir

Em estudos de toxicidade por dose repetida, realizados em ratinhos, ratos e cães, os resultados relacionados com atazanavir foram geralmente confinados ao fígado e geralmente incluíram aumentos mínimos a ligeiros na bilirrubina sérica e enzimas hepáticas, vacuolização e hipertrofia hepatocelular e, apenas nos ratinhos fêmea, necrose das células hepáticas. As exposições sistémicas a atazanavir em ratinhos (machos), ratos e cães em doses associadas a alterações hepáticas foram pelo menos iguais às observadas em humanos aos quais foi administrada a dose recomendada de 400 mg uma vez por dia.

No ratinho fêmea, a exposição a atazanavir com doses que produzem necrose das células hepáticas foi 12 vezes superior à exposição em humanos a quem foi administrada a dose de 400 mg uma vez por dia. O colesterol sérico e a glucose foram mínima a ligeiramente aumentados em ratos, mas não em ratinhos ou cães.

Durante os estudos *in vitro*, o canal cardíaco de potássio humano clonado (hERG) foi inibido em 15% numa concentração (30 µM) de atazanavir correspondente a 30 vezes a concentração de fármaco livre na C<sub>max</sub> em humanos. Concentrações semelhantes do atazanavir, no estudo com fibras de Purkinje de coelho, aumentaram em 13% a duração do potencial de ação (APD<sub>90</sub>). As alterações eletrocardiográficas (bradicardia sinusal, prolongamento do intervalo PR, prolongamento do intervalo QT, e prolongamento do complexo QRS) foram observadas apenas num estudo inicial de toxicidade oral de 2 semanas realizado em cães. Estudos de toxicidade oral subsequentes de 9 meses em cães não mostraram alterações eletrocardiográficas relacionadas com o fármaco. Desconhece-se a relevância clínica destes dados pré-clínicos. Não podem ser excluídos os potenciais efeitos cardíacos deste medicamento no ser humano (ver secções 4.4 e 4.8). O potencial para prolongamento PR deve ser considerado em casos de sobredosagem (ver secção 4.9).

Num estudo de desenvolvimento embrionário precoce e de fertilidade em ratos, atazanavir alterou o ciclo estral sem efeitos no acasalamento ou fertilidade. Não foram observados efeitos teratogénicos no rato ou coelho com doses maternas tóxicas. Nos coelhos fêmea grávidos foram observadas lesões graves do estômago e intestino no coelho fêmea morto ou moribundo com doses maternas 2 e 4 vezes superiores à dose mais elevada administrada no estudo definitivo de desenvolvimento embrionário. Na avaliação do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, atazanavir produziu uma redução transitória no peso corporal das ninhadas com doses maternas tóxicas. A exposição sistémica a atazanavir com doses que resultam em toxicidade materna foi, pelo menos, igual ou ligeiramente superior à observada em humanos a quem foi administrada a dose de 400 mg uma vez por dia.

Atazanavir foi negativo num teste de Ames de mutação reversa mas induziu aberrações cromossómicas *in vitro* na ausência e na presença de ativação metabólica. Nos estudos *in vivo* em ratos, atazanavir não induziu micronúcleos na medula óssea, lesões no ADN no duodeno (*comet assay*) nem alterou a reparação do ADN no fígado com concentrações plasmáticas e tecidulares que excedem as que foram clastogénicas *in vitro*.

Nos estudos de carcinogenicidade a longo prazo de atazanavir em ratinhos e ratos, foi observada, apenas em ratinhos fêmea, uma incidência aumentada de adenomas hepáticos benignos. A incidência aumentada de adenomas hepáticos benignos no ratinho fêmea foi considerada como provavelmente secundária às alterações hepáticas citotóxicas manifestadas por necrose da célula hepática e não foi considerada como tendo relevância para o ser humano nas exposições terapêuticas desejadas. Não houve achados tumorigénicos no ratinho macho nem em ratos.

O atazanavir aumentou a opacidade da córnea de bovinos num estudo *in vitro*, indicando que pode ser irritante ocular em contacto direto com o olho.

### Cobicistate

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento. Não se observaram efeitos teratogénicos em estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos e coelhos. Em ratos, ocorreram alterações na ossificação da coluna vertebral e na estérnebra de fetos com uma dose que produziu uma toxicidade materna significativa.

Estudos *ex vivo* no coelho e estudos *in vivo* no cão sugerem que o cobicistate tem um potencial baixo para prolongamento de QT e pode prolongar ligeiramente o intervalo PR e diminuir a função ventricular esquerda em concentrações médias pelo menos 10 vezes mais elevadas do que a exposição humana na dose diária recomendada de 150 mg.

Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo de cobicistate no rato revelou um potencial tumorigénico específico para esta espécie, que é considerado como não tendo qualquer relevância para o ser humano. Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo no ratinho não revelou qualquer potencial carcinogénico.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

celulose, microcristalina (E460(i))  
croscarmelose sódica (E468)  
carboximetilamido sódico  
crospovidona (E1202)  
ácido esteárico (E570)  
estearato de magnésio (E470b)  
hidroxipropilcelulose (E463)  
sílica (E551)

#### Película de revestimento

hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose, E464)  
dióxido de titânio (E171)  
talco (E553b)  
triacetina (E1518)  
óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 30 comprimidos revestidos por película e um exsiccante de sílica gel.

Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens exteriores contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1025/001-002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2015  
Data da última renovação: 27 março 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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)  
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### ▪ **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### ▪ **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimidos revestidos por película  
atazanavir/cobicistate

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de atazanavir (sob a forma de sulfato) e 150 mg de cobicistate.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película.  
90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

evotaz

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### EVOTAZ 300 mg/150 mg comprimidos revestidos por película atazanavir/cobicistate

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é EVOTAZ e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar EVOTAZ
3. Como tomar EVOTAZ
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar EVOTAZ
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é EVOTAZ e para que é utilizado**

EVOTAZ contém duas substâncias ativas:

- **atazanavir, um medicamento antivírico (ou antirretroviral).** Pertence a um grupo de medicamentos designados de *inibidores da protease*. Estes medicamentos controlam a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) parando a produção de uma proteína que o VIH necessita para se multiplicar. Eles atuam reduzindo a quantidade de VIH no organismo, o que fortalece o sistema imunitário. Deste modo, atazanavir reduz o risco do desenvolvimento de doenças relacionadas com a infeção pelo VIH.
- **cobicistate, um potenciador (potenciador farmacocinético) que ajuda a melhorar os efeitos de atazanavir.** Não trata o seu VIH diretamente, mas potencia os níveis de atazanavir no sangue. Consegue fazê-lo atrasando a degradação de atazanavir, fazendo com que permaneça mais tempo no corpo

EVOTAZ pode ser utilizado por adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 35 kg), que estão infetados pelo VIH que causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). É usado em associação com outros medicamentos anti-VIH para ajudar no controlo da infeção do VIH. O seu médico discutirá consigo qual a associação destes medicamentos com EVOTAZ que é mais adequada para si.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar EVOTAZ**

##### **Não tome EVOTAZ**

- **Se tem alergia** a atazanavir, a cobicistate ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **Se tem problemas do fígado moderados a graves.**
- **Se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:** ver também *Outros medicamentos e EVOTAZ*
  - rifampicina (um antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose).
  - carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (antiepiléticos utilizados para prevenir convulsões)

- astemizol ou terfenadina (habitualmente utilizados no tratamento dos sintomas de alergias, estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica); cisaprida (utilizado no tratamento do refluxo gástrico, por vezes chamado de azia); pimozida (utilizado no tratamento da esquizofrenia); amiodarona, dronedarona, quinidina, lidocaína (injetável) ou bepridilo (utilizados para corrigir o ritmo cardíaco); ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, ergometrina e metilergonovina (utilizado para tratar dores de cabeça); e alfuzosina (utilizada para tratar a próstata aumentada)
- quetiapina (utilizada no tratamento da esquizofrenia, perturbação bipolar e perturbação depressiva major); lurasidona (utilizada no tratamento da esquizofrenia)
- produtos contendo a Erva de São João ou Hipericão (*Hypericum perforatum*, uma preparação à base de plantas).
- triazolam e midazolam oral (administrado pela boca) (utilizados para ajudar a dormir e/ou aliviar a ansiedade)
- sinvastatina, lovastatina e lomitapida (utilizados para reduzir o colesterol do sangue)
- avanafil (utilizado para o tratamento de disfunção erétil)
- colquicina (utilizado para tratar a gota), se tiver problemas de rins e/ou de fígado
- dabigatran e ticagrelor (utilizado para prevenir e reduzir os coágulos do sangue)
- produtos que contenham grazoprevir, incluindo a associação de dose fixa de elbasvir/grazoprevir e a associação de dose fixa de glecaprevir/pibrentasvir (utilizadas para tratar a infeção por hepatite C crónica)

Não tome sildenafil com EVOTAZ, quando sildenafil é utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Sildenafil também é utilizado para o tratamento da disfunção erétil. Informe o seu médico se estiver a utilizar sildenafil para o tratamento da disfunção erétil.

Informe o seu médico se alguma das situações acima mencionadas se aplicar.

### Advertências e precauções

Algumas pessoas irão necessitar de atenção especial antes ou durante a administração de EVOTAZ. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar EVOTAZ.

**EVOTAZ não é uma cura para a infeção pelo VIH.** Poderá continuar a desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção pelo VIH.

Certifique -se que o seu médico sabe:

- se tem problemas de fígado
- se desenvolveu sinais ou sintomas de pedras na vesícula (dor no seu lado direito). Têm sido notificadas pedras na vesícula em doentes a tomar atazanavir, um componente de EVOTAZ.
- se tem hemofilia do tipo A ou B Pode detetar um aumento de hemorragias.
- se tem problemas nos rins ou necessite de hemodiálise. Foram notificadas pedras nos rins em doentes a tomar atazanavir, um componente de EVOTAZ. Se desenvolver sinais ou sintomas de pedras nos rins (dor no seu lado, sangue na urina, dor quando urina), informe o seu médico imediatamente
- se está a tomar contraceptivos orais ("a pílula") para evitar a gravidez. Se atualmente está a utilizar contraceptivos orais ou se está a utilizar um adesivo contraceptivo para prevenir a gravidez, deverá utilizar um tipo de contraceção diferente ou adicional (por exemplo, preservativo).

Em alguns doentes com infeção avançada por VIH (SIDA) e história de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infeções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infeções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infeção, informe imediatamente o seu médico. Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer

muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infecção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença dos ossos chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

A hiperbilirrubinemia (um aumento do nível de bilirrubina no sangue) tem ocorrido em doentes a tomar EVOTAZ. Os sinais podem ser um ligeiro amarelecimento da pele ou dos olhos. Se notar algum destes sintomas, informe o seu médico.

Em doentes a tomar EVOTAZ foi comunicada erupção na pele grave, incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Se desenvolver uma erupção na pele informe o seu médico imediatamente.

EVOTAZ pode afetar o funcionamento dos seus rins.

Se notar uma alteração no modo como o seu coração bate (alterações no ritmo cardíaco), informe o seu médico.

## **Crianças**

**Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 12 anos de idade ou que pesem menos de 35 Kg**, uma vez que a utilização de EVOTAZ não foi estudada nesta população.

## **Outros medicamentos e EVOTAZ**

**Não pode tomar EVOTAZ com alguns medicamentos.** Estes medicamentos estão listados em Não tome EVOTAZ, no início da secção 2.

Há outros medicamentos que não devem ser tomados juntamente, ou que necessitam de uma alteração no modo de administração, quando tomados com EVOTAZ. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. É especialmente importante mencionar os seguintes:

- medicamentos que contenham o ritonavir ou o cobicistate (agentes potenciadores)
- outros medicamentos para o tratamento da infecção pelo VIH (por exemplo, indinavir, didanosina, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamida, efavirenz, etravirina, nevirapina e maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (utilizados para tratar a hepatite C)
- sildenafil, vardenafil e tadalafil (utilizados por doentes do sexo masculino para tratar a impotência [disfunção erétil])
- se estiver a tomar contraceutivo oral ("pílula") Deve também utilizar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por exemplo, preservativo).
- medicamentos utilizados para tratar doenças relacionadas com a acidez gástrica (por exemplo, antiácidos, bloqueadores H<sub>2</sub> como a famotidina e inibidores da bomba de prótons como o omeprazol)
- disopiramida, flecainida, mexiletina, propafenona, digoxina, bosentan, amlodipina, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil, diltiazem, metoprolol e timolol (medicamentos para baixar a tensão arterial, para reduzir a frequência do coração ou para corrigir o ritmo cardíaco)
- atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina e rosuvastatina (utilizados para reduzir o colesterol do sangue)
- salmeterol (utilizado para tratar a asma)

- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus (medicamentos para diminuir os efeitos do sistema imunitário do organismo)
- alguns antibióticos (rifabutina, claritromicina)
- cetoconazol, itraconazol, voriconazol e fluconazol (antifúngicos)
- metformina (utilizada para tratar a diabetes tipo 2)
- varfarina, apixabano, edoxabano, clopidogrel e rivaroxabano (utilizados para reduzir os coágulos do sangue)
- irinotecano, dasatinib, nilotinib, vinblastina e vincristina (utilizado para tratar o cancro)
- trazodona (utilizado para tratar a depressão)
- perfenazina, risperidona, tioridazina, midazolam (administrada por injeção), buspirona, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam e zolpidem (utilizado para o tratamento de doenças do sistema nervoso)
- buprenorfina (utilizada para tratar a dependência opióide e a dor)

É importante informar o seu médico se estiver a tomar: corticosteroides, incluindo dexametasona, betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona. Estes medicamentos são utilizados para tratar alergias, asma, doenças intestinais inflamatórias, doenças inflamatórias dos olhos, das articulações e dos músculos e outras doenças inflamatórias. Se não for possível utilizar alternativas, o seu uso só deverá efetuar-se após avaliação médica e sob vigilância próxima do seu médico relativamente aos efeitos secundários dos corticosteroides.

### Gravidez e amamentação

EVOTAZ não deve ser utilizado durante a gravidez, porque os níveis de medicamento no sangue podem ser mais baixos durante a gravidez e não serem altos o suficiente para controlar o VIH. Se engravidar enquanto estiver a tomar EVOTAZ, o seu médico pode prescrever-lhe diferentes medicamentos.

Atazanavir, um componente de EVOTAZ, é excretado no leite humano. Não se sabe se cobicistate, o outro componente de EVOTAZ, é excretado no leite humano mas tem sido demonstrado em animais que é excretado no leite. As doentes não devem amamentar enquanto estão a tomar EVOTAZ.

A amamentação ***não é recomendada*** em mulheres que vivem com VIH, uma vez que a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno.

Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, ***deve falar com*** o seu médico ***o mais rapidamente possível***.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

Em alguns doentes foram notificadas tonturas quando tomado atazanavir ou cobicistate, as substâncias ativas de EVOTAZ. Se sentir tonturas ou sensação de cabeça leve, não conduza, utilize quaisquer ferramentas ou máquinas e contacte imediatamente o médico.

## 3. Como tomar EVOTAZ

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Deste modo poderá garantir que o medicamento é eficaz e reduzir o risco do vírus VIH desenvolver resistência ao tratamento.

A dose recomendada de EVOTAZ para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos e peso mínimo de 35 kg é de um comprimido por dia por via oral com alimentos, em associação com outros medicamentos para o tratamento do VIH. Os comprimidos têm um sabor desagradável portanto engula o comprimido inteiro; não esmague ou mastigue os comprimidos. Isto ajudará a garantir que toma a dose completa.

### **Se tomar mais EVOTAZ do que deveria**

Se, por acidente, tiver tomado mais EVOTAZ do que o recomendado pelo médico, contacte, de imediato, o médico que o está a acompanhar no tratamento do VIH ou o hospital mais próximo para se aconselhar.

### **Caso se tenha esquecido de tomar EVOTAZ**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose no período até 12 horas ou menos, tome a dose em falta, com alimentos e depois tome a dose seguinte à hora prevista. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose no período de 12 horas ou mais após a hora em que habitualmente toma EVOTAZ, não tome a dose que falhou. Não duplique a dose seguinte. Espere e tome a dose seguinte à hora prevista. É importante que não se esqueça de tomar qualquer dose de EVOTAZ ou de outro medicamento anti-VIH.

### **Se parar de tomar EVOTAZ**

Não pare de tomar EVOTAZ sem indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico de quaisquer alterações na sua saúde.

Os seguintes efeitos secundários podem ocorrer ao tomar EVOTAZ.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- náuseas

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Níveis aumentados de bilirrubina no sangue
- vômitos, diarreia, dor de estômago ou desconforto, indigestão, barriga inchada ou distendida (abdómen), gases (flatulência)
- dores de cabeça, tonturas
- cansaço extremo
- aumento de apetite, perturbação do paladar, boca seca
- dificuldade em dormir, sonhos estranhos, adormecimento
- erupções na pele

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- batimento cardíaco irregular potencialmente fatal (torsade de pointes)
- reação alérgica (hipersensibilidade)
- inflamação do fígado
- inflamação do pâncreas, inflamação do estômago
- reações alérgicas incluindo erupções na pele, temperatura elevada, níveis aumentados das enzimas do fígado observados nas análises ao sangue, um aumento num tipo de glóbulos brancos do sangue [eosinofilia], e/ou nódulos linfáticos aumentados (ver secção 2)
- inchaço grave da pele e de outros tecidos, na maioria das vezes dos lábios ou dos olhos
- desmaio, tensão arterial elevada
- dor no peito, mal-estar geral, febre
- dificuldade em respirar
- formação de pedras nos rins, inflamação do rim, sangue na urina, excesso de proteína na urina, urinar com maior frequência, doença renal crónica (funcionamento dos seus rins)
- cálculos biliares
- redução dos músculos, dor nas articulações, dores musculares
- aumento das mamas no homem

- depressão, ansiedade, perturbação do sono
- cansaço não habitual ou fraqueza
- perda de apetite, perda de peso, ganho de peso
- desorientação, perda de memória
- dormência, fraqueza, formiguelo ou dor nos braços e pernas
- feridas na boca e bolhas
- erupção na pele com comichão, queda de cabelo não habitual ou enfraquecimento, comichão

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- reações alérgicas incluindo erupção na pele grave, temperatura elevada e nódulos linfáticos aumentados (síndrome Stevens-Johnson, ver secção 2).
- batimento cardíaco acelerado ou irregular (prolongamento do QTc)
- aumento do fígado e baço
- inflamação da vesícula biliar
- dor renal
- inchaço
- acumulação visível de líquido debaixo da pele, erupção na pele, dilatação dos vasos sanguíneos
- forma de andar anormal
- dor muscular contínua, fadiga ou fraqueza muscular, não causada pelo exercício

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar EVOTAZ**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco ou embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de EVOTAZ**

- As substâncias ativas são o atazanavir e o cobicistate. Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de atazanavir (como sulfato), e 150 mg de cobicistate.

- Os outros componentes são:  
*Núcleo do comprimido* - celulose, microcristalina (E460(i)), croscarmelose sódica (E468), carboximetilamido sódico, crospovidona (E1202), ácido esteárico (E570), estearato de magnésio (E470b), hidroxipropilcelulose (E463), sílica (E551)  
*Película de revestimento* - hipromelose (hidroxipropilmetilcelulose, E464), dióxido de titânio (E171), talco (E553b), triacetina (E1518), óxido de ferro vermelho (E172)

### **Qual o aspeto de EVOTAZ e conteúdo da embalagem**

O comprimido revestido por película de EVOTAZ é cor de rosa, oval, biconvexo e de dimensões aproximadas de 19 mm x 10,4 mm, com a gravação "3641" numa das faces e liso na outra face.

EVOTAZ comprimidos revestidos por película são fornecidos em frascos de 30 comprimidos. Estão disponíveis as seguintes apresentações: embalagens exteriores contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagens exteriores contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.