

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVOTAZ 300 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atatsanaviirisulfaattia, joka vastaa 300 mg atatsanaviiria, ja 150 mg kobisistaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitta on noin 19 mm x 10,4 mm, jossa painatus ”3641” toisella puolella ja sileä pinta tabletin toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

EVOTAZ on yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa tarkoitettu HIV-1-infektoituneiden aikuisten hoitoon, joilla ei ole sellaisia tiedossa olevia mutaatioita, jotka liittyisivät resistenssiin atatsanaviirille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suositeltu EVOTAZ-annos on yksi tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa yhdessä ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Ohjeet, jos annos unohtuu

Jos EVOTAZ-annos myöhästyy alle 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, potilasta tulee kehottaa ottamaan hänelle määrätty EVOTAZ-annos mahdollisimman pian ruoan kanssa. Jos annos myöhästyy yli 12 tuntia tavanomaisesta ottamisajankohdasta, unohtunut annos tulee jättää väliin ja potilaan tulee jatkaa tavanomaisen annostusaikataulun noudattamista.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Koska kobisistaatti ja atatsanaviiri eliminoiduvat hyvin vähäisessä määrin munuaisten kautta, erityiset varotoimet tai EVOTAZ-annoksen muuttaminen eivät ole munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa tarpeen.

EVOTAZ-valmistetta ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinipuhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyeistä vaikuttamatta munuaiskerästen todelliseen toimintaan. EVOTAZ-valmisteen antoa ei saa aloittaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min, jos samanaikaisesti annettu lääkevalmiste (esim. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili tai adefoviiri) vaatii annoksen muuttamista kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

EVOTAZ-valmisteen käytöstä maksan vajaatoiminta sairastaville potilaille ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Atatsanaviiri ja kobisistaatti metaboloituvat maksan kautta. Atatsanaviirin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä (Child–Pugh-luokka A) maksan vajaatoiminta. Atatsanaviiria ei saa antaa lainkaan potilaille, joilla on keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Kobisistaatin annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kobisistaattia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eikä suositella tälle potilasryhmälle.

EVOTAZ-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. EVOTAZ-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

EVOTAZ-valmistetta ei pidä käyttää alle 3 kuukauden ikäisten lasten hoitoon turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi, erityisesti mahdollisen atatsanaviiriin liittyvän kernikterus-riskin vuoksi.

EVOTAZ-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Raskaus ja synnytyksen jälkeinen aika

Raskaudenaikainen EVOTAZ-hoito pienentää atatsanaviirialtistusta. Tästä syystä EVOTAZ-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja EVOTAZ-hoidon aikana raskaaksi tulevien naisten on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoito-ohjelmaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Antotapa

EVOTAZ-tabletit otetaan suun kautta ruoan kanssa (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteinen tabletti on nieltävä kokonaisuutena, eikä sitä saa pureskella, katkaista, jakaa tai murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen hoito seuraavilla lääkevalmisteilla, jotka ovat sytokromi CYP450 isoentsyymi 3A4:n voimakkaita indusioijia, koska terapeuttinen vaikutus saattaa hävitä (ks. kohta 4.5):

- karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (rohdosvalmiste)
- rifampisiini (mykobakteerilääke).

Seuraavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö mahdollisten vakavien ja/tai hengenvaarallisten haittavaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.5):

- kolkisiini, kun sitä käytetään munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kihtilääke) (ks. kohta 4.5)
- sildenafili, kun sitä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon (samanaikainen anto erektiohäiriön hoidossa, ks. kohdat 4.4 ja 4.5), avanafiili (PDE5:n estäjiä)

- dabigatraani (antikoagulantti)
- simvastatiini ja lovastatiini (HMG-CoA-reduktaasin estäjiä) (ks. kohta 4.5)
- lomitapidi (lipidejä muuntava lääkeaine)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon) (ks. kohta 4.5).
- glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (ks. kohta 4.5)
- CYP3A4:n substraatit tai UDP-glukuronyylitransferaasin UGT1A1-isoformi, joilla on kapea terapeuttinen pitoisuusalue:
 - alfutsosiini (alfa-1-adrenoreseptoriantagonisti)
 - amiodaroni, bepridiili, dronedaroni, kinidiini, systeemisesti käytettävä lidokaiini (rytmihäiriö-/sepelvaltimotautilääkkeitä)
 - astemitsoli, terfenadiini (antihistamiineja)
 - sisapridi (suoliston motiliteettia lisäävä lääkeaine)
 - torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini)
 - pimotsidi, ketiapiini, lurasidoni (psykoosilääkkeitä/neuroleptejä) (ks. kohta 4.5)
 - tikagrelori (antitromboottinen lääkeaine)
 - triatsolaami, midatsolaami suun kautta (sedatiivisia lääkkeitä/unilääkkeitä) (varovaisuutta noudatettava käytettäessä parenteraalisesti annettavaa midatsolaamia, ks. kohta 4.5).

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoitoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Aikuisten EVOTAZ-hoidon valinnan on perustuttava yksilölliseen virusresistenssin testaukseen ja potilaan hoitohistoriaan (ks. kohta 5.1).

Raskaus

Raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikaisen atatsanaviiri-/kobisistaattihoidon (300/150 mg) on osoitettu pienentävän atatsanaviirialtistusta. Kobisistaattipitoisuus laskee eikä välttämättä anna riittävää tehostusta. Atatsanaviirialtistuksen merkittävä pieneneminen saattaa johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja suurentuneeseen riskiin sille, että HIV-infektio tarttuu äidiltä lapselle. Tästä syystä EVOTAZ-hoitoa ei saa aloittaa raskauden aikana, ja EVOTAZ-hoidon aikana raskaaksi tulevien naisten on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoito-ohjelmaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.6).

Muut samanaikaiset sairaudet

Maksan vajaatoiminta

EVOTAZ-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. EVOTAZ-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Atatsanaviiri

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa maksassa, ja lääkeainepitoisuuden nousua plasmassa on havaittu maksan toimintahäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Atatsanaviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on merkittäviä maksan toiminnan häiriöitä. Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B- tai C-, on suurentunut vaara saada vakavia, mahdollisesti kuolemaan johtavia maksaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Jos hepatiitti B- tai C:n hoitoon annetaan samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, tutustu myös näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Niillä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saavilla potilailla, joilla on aikaisemmin todettu maksan vajaatoimintaa, tai kroonista aktiivista hepatiittia sairastavilla potilailla, esiintyy useammin maksan toimintahäiriöitä. Heidän tilaansa on seurattava tavanomaisen käytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla havaitaan maksasairauden pahenemista, on harkittava hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Kobisistaatti

Kobisistaattia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Munuaisten vajaatoiminta

EVOTAZ-valmistetta ei suositella hemodialyysipotilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Vaikutukset arvioituun kreatiniinin puhdistumaan

Kobisistaatin on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinipuhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyistä. Tämä vaikutus seerumin kreatiniiniin, mikä johtaa arvioidun kreatiniinin puhdistuman vähenemiseen, tulee huomioida annettaessa EVOTAZ-valmistetta potilaille, joiden arvioitua kreatiniinipuhdistumaa käytetään viitteenä heidän kliinisen hoitonsa määrittämisessä, mukaan lukien samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden annosten muuttaminen. Lisätietoja saa kobisistaatin valmisteyhteenvedosta.

EVOTAZ-valmisteen antoa ei saa aloittaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min, jos samanaikaisesti annettu lääkevalmiste (esim. emtrisitabiini, lamivudiini, tenofoviiridisoproksiili tai adefoviiri; ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2) vaatii annoksen muuttamista kreatiniinipuhdistuman mukaan.

Koska atatsanaviiri ja kobisistaatti sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin, on epätodennäköistä, että ne olisivat merkittävästi poistettavissa hemodialyysillä tai peritoneaalidialyysillä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Tämänhetkiset tiedot eivät riitä sen määrittämiseen, suurentaako tenofoviiridisoproksiilin ja kobisistaatin samanaikainen anto munuaisiin liittyvien haittavaikutusten riskiä verrattuna hoito-ohjelmiin, joissa tenofoviiridisoproksiilia käytetään ilman kobisistaattia.

QT-ajan piteneminen

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu annoksesta riippuvaa oireetonta PR-ajan pitenemistä atatsanaviirihoidon aikana (atatsanaviiri on EVOTAZ-valmisteen aineosa). Varovaisuutta on noudatettava PR-välin pidentymistä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Jos potilaalla on aikaisemmin todettu johtumishäiriöitä (toisen asteen tai vaikeampi AV-katkos tai haarakatkos), EVOTAZ-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja sitä voidaan antaa vain, jos hoidon hyöty on suurempi kuin siitä aiheutuva haitta (ks. kohta 5.1). Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos EVOTAZia käytetään yhdessä QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai potilailla, joilla on riskitekijöitä (bradykardia, synnynnäinen pitkä QT-aika, elektrolyytitasapainon häiriöitä, (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Hemofiliaa sairastavat potilaat

A- ja B-hemofiliaa sairastavilla potilailla on havaittu verenvuotojen lisääntymistä, myös spontaaneja ihon hematoomia ja hemartrooseja, proteaasin estäjiä annettaessa. Joillekin potilaille annettiin lisää hyytymistekijää VIII. Yli puolessa raportoiduista tapauksista proteaasin estäjien käyttöä jatkettiin tai keskeytetty hoito aloitettiin uudelleen. Syy-yhteyttä hoitoon on epäilty, mutta vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Tämän vuoksi hemofiliapotilaille on kerrottava mahdollisesta verenvuotojen lisääntymisestä.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä

minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-ainenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Kliinisissä tutkimuksissa atatsanaviiri on aiheuttanut vähemmän dyslipidemiaa kuin vertailuvalmisteet.

Hyperbilirubinemia

Atatsanaviirihoitoa saaneilla potilailla on todettu korjautuvia konjugoitumattoman bilirubiinin nousseita pitoisuuksia, jotka liittyvät UDP-glukuronosyylitransferaasin (UGT) estymiseen (ks. kohta 4.8). EVOTAZ-hoitoa saavien potilaiden kohonneisiin bilirubiiniarvoihin liittyvää maksan aminotransferaasiarvojen nousua on syytä arvioida mahdollisten muiden syiden havaitsemiseksi. EVOTAZ-hoidon korvaamista jollakin muulla retroviruslääkkeellä voidaan harkita, jos ikterus tai silmien kovakalvon keltaisuus häiritsee potilasta.

Myös indinaviirihoitoon liittyy UGT:n estymisestä johtuvia nousseita konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia. EVOTAZ-valmisteen ja indinaviirin yhdistelmähoitoa ei ole tutkittu, eikä näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

Sappikivitauti

Atatsanaviirihoitoa saavilla potilailla on raportoitu sappikivitautia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos sappikivitaudin merkkejä tai oireita ilmenee.

Krooninen munuaissairaus

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atatsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria. Laajassa, prospektiivisessä havainnointitutkimuksessa on osoitettu, että kroonisen munuaissairauden lisääntymisellä ja kumulatiivisella altistumisella atatsanaviiria/ritonaviiria sisältävälle hoito-ohjelmalle on yhteys HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joilla on normaali eGFR. Tämä yhteys havaittiin riippumatta siitä, altistuiko potilas tenofoviiridisoproksiilille. Potilaiden munuaistoiminnan säännöllistä seurantaa on jatkettava koko hoidon ajan (ks. kohta 4.8).

Munuaiskivitauti

Atatsanaviirihoitoa saavilla potilailla on raportoitu munuaiskivitautia (ks. kohta 4.8). Jotkut potilaat tarvitsivat sairaalahoitoa lisähoitona, ja joillakin ilmeni komplikaatioita. Munuaiskivitautiin on joissakin tapauksissa yhdistetty akuutti munuaisvaurio tai munuaisten vajaatoiminta. Hoidon keskeyttämistä tai lopettamista voidaan harkita, jos munuaiskivitaudin merkkejä tai oireita ilmenee.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia). Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immunosuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita makulopapulaarisia iho-oireita, jotka ilmenevät atatsanaviirihoidon (atatsanaviiri on EVOTAZ-valmisteen aineosa) aloittamista seuraavien 3 ensimmäisen viikon kuluessa.

Atatsanaviiria saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), *erythema multiforme*, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms). Potilaille on kerrottava näiden sairauksien merkeistä ja oireista ja heitä on seurattava tarkoin ihoreaktioiden varalta. EVOTAZ-hoito tai hoito jollakin muulla atatsanaviiria sisältävällä lääkevalmisteella on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea ihottuma.

Nämä tapahtumat hoituvat parhaiten, kun diagnoosi tehdään varhain ja kaikkien aiheuttajiksi epäiltyjen lääkkeiden käyttö lopetetaan heti. Jos potilaalle on kehittynyt EVOTAZin käytön yhteydessä SJS tai DRESS, EVOTAZ-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Samanaikainen käyttö yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa

EVOTAZ on yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa tarkoitettu HIV-1-infektion hoitoon. EVOTAZia ei pidä käyttää yhdessä muiden samoja vaikuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, kuten atatsanaviiri, kobisistaatti tai kiinteäannokset kobisistaattia sisältävät lääkevalmisteet. EVOTAZia ei pidä käyttää samanaikaisesti muun sellaisen antiretroviraalisen lääkkeen kanssa, joka vaatii farmakokinetiikan tehostamista (esim. muu proteaasin estäjä tai elvitegraviiri), koska tällaisille yhdistelmille ei ole vahvistettu annostussuosituksia ja yhdistelmän samanaikainen käyttö saattaa johtaa atatsanaviirin ja/tai muun antiretroviraalisen lääkkeen plasmapitoisuuden alenemiseen ja sitä kautta antiviraalisen aktiivisuuden menetykseen ja resistenssin kehittymiseen. EVOTAZ-valmisteen käyttöä samanaikaisesti muiden proteaasin estäjien kanssa ei suositella. Koska EVOTAZ sisältää atatsanaviiria, EVOTAZin yhteiskäyttöä nevirapiinin tai efavirentsin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

EVOTAZ-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti ritonaviirin tai ritonaviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, sillä kobisistaatin ja ritonaviirin vaikutus CYP3A-entsyymiin on samankaltainen (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Kobisistaatti on voimakas, palautumaton CYP3A-estäjä ja CYP3A-substraatti. EVOTAZ-valmisteen antaminen samanaikaisesti CYP3A4-entsyymien toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista tai käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 4.5), koska CYP3A4-eston aiheuttamien atatsanaviirin pienenemisten plasmapitoisuuksien lisäksi kobisistaatin pienemmät plasmapitoisuudet voivat johtaa plasmapitoisuuksiin, jotka ovat riittämättömät atatsanaviirin riittävän farmakokinetiikan tehostamiseen saavuttamiseen.

Samanaikaisesti kobisistaatin kanssa käytettäessä havaittiin korkeampia plasmapitoisuuksia CYP3A-entsyymien kautta metaboloituvilla lääkevalmisteilla (mukaan lukien atatsanaviiri). Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden korkeammat plasmapitoisuudet voivat lisätä tai pidentää näiden valmisteiden terapeuttista vaikutusta tai haittavaikutuksia. CYP3A-entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden korkeammat plasmapitoisuudet saattavat aiheuttaa vakavia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia tapahtumia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

EVOTAZ-valmisteen ja CYP3A-entsyymiä estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa pienentää atatsanaviirin ja kobisistaatin puhdistumaa johtaen atatsanaviirin ja kobisistaatin suurentuneisiin plasmapitoisuuksiin (ks. kohta 4.5).

Toisin kuin ritonaviiri, kobisistaatti ei ole CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-entsyymien indusoija. Jos EVOTAZ-valmisteeseen vaihdetaan ritonaviirilla tehostetun atatsanaviirin sijasta, EVOTAZ-hoidon ensimmäisten kahden viikon aikana on noudatettava varovaisuutta, etenkin jos samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden annoksia on titrattu tai säädetty käytettäessä farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiria (ks. kohta 4.5).

Kobisistaatti on heikko CYP2D6-estäjä ja metaboloituu vähäisessä määrin CYP2D6-entsyymien kautta. Samanaikainen käyttö EVOTAZ-valmisteen kanssa voi lisätä CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden plasmapitoisuutta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Koska atatsanaviiri on EVOTAZ-valmisteen aineosa, EVOTAZ-valmisteen yhdistämistä atorvastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

PDE5-estäjiä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä PDE5-estäjää (sildenafilia, tadalafilia, vardenafilia tai avanafilia) erektiohäiriön hoitoon potilaalle, joka saa samanaikaisesti EVOTAZia ja pieniannoksista ritonaviirihoitoa. EVOTAZin samanaikainen anto näiden lääkeaineiden kanssa odotettavasti suurentaa merkittävästi niiden pitoisuuksia ja voi aiheuttaa PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia (ks. kohta 4.5).

Vorikonatsolin samanaikaista käyttöä EVOTAZin kanssa ei suositella, paitsi jos hyöty-riskisuhteen arviointi osoittaa, että vorikonatsolin käyttö on perusteltua (ks. kohta 4.5).

EVOTAZin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n metaboloimien glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidosta mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten (mukaan lukien Cushingin oireyhtymä ja lisämunaiskuoren vajaatoiminta) vaara (ks. kohta 4.5).

EVOTAZ-valmisteen samanaikainen käyttö varfariinin kanssa saattaa aiheuttaa vakavaa ja/tai hengenvaarallista verenvuotoa suurentuneiden varfariinin plasmapitoisuuksien vuoksi ja INR-arvon (International Normalized Ratio) seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

EVOTAZ-valmisteen käyttöä samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa ei suositella, koska atatsanaviirin liukoisuus vähenee, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta (ks. kohta 4.5).

Raskauden ehkäisyyn liittyvät vaatimukset

Drospirenonin pitoisuus plasmassa suurenee, jos drospirenonia/etinyyliestradiolia käytetään yhdessä atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Jos drospirenonia/etinyyliestradiolia käytetään yhdessä atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa, kliinistä seuranta suositellaan hyperkalemian riskin vuoksi.

Puutteellisten tietojen vuoksi suosituksia EVOTAZ-valmisteen käytöstä muiden suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole. Vaihtoehdoisen (ei-hormonaalisen) ehkäisymenetelmän käyttöä on harkittava (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty EVOTAZ-valmisteella. EVOTAZ sisältää atatsanaviiria ja kobisistaattia, joten mitä tahansa näitä lääkkeitä erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä myös EVOTAZ-valmisteen käytön yhteydessä.

Monimutkaiset tai tuntemattomat yhteisvaikutusmekanismit estävät ritonaviirin yhteisvaikutusten ekstrapoloinnin tiettyihin kobisistaatin yhteisvaikutuksiin. Suositukset atatsanaviirin ja muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä saattavat siksi olla erilaiset, sen mukaan, tehostetaanko atatsanaviirin farmakokinetiikkaa ritonaviirilla vai kobisistaatilla. Erityisesti kobisistaatilla tehostettu atatsanaviiri on herkempi CYP3A-induktiolle (ks. kohta 4.3 ja yhteisvaikutustaulukko). Jos farmakokinetiikkaa tehostava lääkevalmiste vaihdetaan ritonaviirista kobisistaattiin, ensimmäisellä hoitokerralla on aiheellista noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Atatsanaviiri/kobisistaattialtistukseen vaikuttavat lääkevalmisteet

Atatsanaviiri metaboloituu maksassa CYP3A4-entsyymien välityksellä. Kobisistaatti on CYP3A-substraatti ja metaboloituu vähäisessä määrin CYP2D6-entsyymien kautta.

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

EVOTAZ-valmisteen ja CYP3A-entsyymiä voimakkaasti indusoivien lääkevalmisteiden (kuten, karbamatsipiini, fenobarbitaali, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) samanaikainen käyttö saattaa johtaa pienentyneisiin atatsanaviirin ja/tai kobisistaatin plasmapitoisuuksiin, mikä puolestaan saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja mahdollisesti atatsanaviiri-resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1).

Samanaikaista käyttöä ei suositella

EVOTAZ-valmisteen ja CYP3A-entsyymiä voimakkaasti estävien ritonaviiria ja kobisistaattia sisältävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa lisääntyneeseen tehostamiseen ja atatsanaviirin suurentuneisiin plasmapitoisuuksiin.

EVOTAZ-valmisteen ja CYP3A-entsyymiä estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa atatsanaviirin ja/tai kobisistaatin suurentuneeseen plasmapitoisuuteen. Joitakin esimerkkejä ovat mm. itrakonatsoli, ketokonatsoli ja vorikonatsoli (ks. taulukko 1).

EVOTAZ-valmisteen ja CYP3A-entsyymiä kohtalaisesti tai heikosti indusoivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa pienentyneisiin atatsanaviirin ja/tai kobisistaatin plasmapitoisuuksiin, mikä puolestaan saattaa johtaa terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja mahdollisesti atatsanaviiri-resistenssin kehittymiseen. Joitakin esimerkkejä ovat mm. etraviriini, nevirapiini, efavirentsi, flutikasoni ja bosentaani (ks. taulukko 1).

Lääkevalmisteet, joihin atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmä saattaa vaikuttaa

Atatsanaviiri on CYP3A4:n ja UGT1A1:n estäjä. Atatsanaviiri on CYP2C8:n heikko tai kohtalainen estäjä. *In vivo* atatsanaviirin ei ole todettu indusoivan omaa metaboliaansa, eikä kiihdyttävän tiettyjen CYP3A4:n metaboloimien lääkeaineiden biotransformaatiota.

Kobisistaatti on voimakas, palautumaton CYP3A-estäjä ja heikko CYP2D6:n estäjä. Kobisistaatti estää kuljettajaproteiinien p-glykoproteiinin (P-gp:n), BCRP:n, MATE1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n toimintaa.

Kobisistaatin ei oleteta estävän CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n toimintaa.

Kobisistaatin ei oleteta indusoivan CYP3A4:n tai P-gp:n toimintaa. Toisin kuin ritonaviiri, kobisistaatti ei ole CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- tai UGT1A1-entsyymien indusioija.

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista

EVOTAZin samanaikainen käyttö sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A:n substraatteja ja joilla on kapeat terapeuttiset indeksit ja joilla plasmapitoisuuden suurenemiseen liittyy vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia, on vasta-aiheista. Nämä lääkeaineet ovat mm. alfutsosiini, amiodaroni, astemitsoli, bepridiili, sisapridi, kolkisiini, dronedaroni, torajyväjohdokset (esim. dihydroergotamiini, ergometriini, ergotamiini, metyyliergonoviini), lomitapidi, lovastatiini, suun kautta annettava midatsolaami, pimotsidi, ketiapiini, kinidiini, lurasidoni, simvastatiini, sildenafili (kun sitä käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon), avanafiili, systeemisesti käytettävä lidokaiini, tikagrelori, terfenadiini ja triatsolaami.

EVOTAZin samanaikainen käyttö gratsopreviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon) on vasta-aiheista, koska gratsopreviirin ja elbasviirin plasmapitoisuudet suurenevät ja gratsopreviirin pitoisuuden suurenemiseen voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3 ja taulukko 1). EVOTAZin samanaikainen käyttö glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävän kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuden merkittävään suurenemiseen plasmassa voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).

CYP3A-, CYP2C8-, CYP2D6- ja/tai UGT1A1-entsyymien kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden plasmapitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä EVOTAZin kanssa. EVOTAZin samanaikainen anto kuljettajaproteiinien p-glykoproteiinin (P-gp:n), BCRP:n, MATE1:n, OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja olevien lääkevalmisteiden kanssa, voi johtaa samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden plasmapitoisuuksien nousuun (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö dabigatranin kanssa, joka on P-gp:n substraatti, on vasta-aiheista. Kliinisesti merkitseviä EVOTAZin ja CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C9:n tai CYP2C19:n substraattien yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.

Yhteisvaikutustaulukko

EVOTAZin yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa 1 ("↑" = suurentunut, "↓" = pienentynyt, "↔" = ei muutosta). Taulukossa 1 kuvatut yhteisvaikutukset perustuvat joko tehostamattoman atatsanaviirin, ritonaviirilla/kobisistaatilla tehostetun atatsanaviirin yhteisvaikutustutkimuksiin tai ennakoituihin yhteisvaikutuksiin sen mukaan, miten merkittävän yhteisvaikutuksen oletetaan olevan, ja kuinka mahdollisia EVOTAZin vakavat haittavaikutukset tai sen tehon menetys ovat. Sulkeissa on ilmoitettu 90 prosentin luottamusväli (CI), jos se on käytettävissä. Taulukossa 1 kuvattuihin tutkimuksiin osallistui terveitä tutkittavia, ellei toisin mainita.

Taulukko 1: EVOTAZin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmisteet terapia- alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HCV-LÄÄKKEET		
<p>Gratsopreviiri 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↑1 % ↑24 %) Atatsanaviiri C_{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %)</p> <p>Gratsopreviiri AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) Gratsopreviiri C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %) Gratsopreviiri C_{min}: ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %)</p> <p>Gratsopreviirin pitoisuus suureni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	<p>EVOTAZin samanaikainen käyttö elbasviirin/gratsopreviirin kanssa on vasta-aiheista, koska sen oletetaan suurentavan gratsopreviiripitoisuutta plasmassa ja samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut ALAT-arvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Elbasviiri 50 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atatsanaviiri C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasviiri AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) Elbasviiri C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %) Elbasviiri C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Elbasviirin pitoisuus suureni, kun sitä annettiin samanaikaisesti atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa.</p>	

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<p>Sofosbuviiiri 400 mg/velpatasviiri 100 mg/voksilapreviiri 100 mg kerta-annoksena* (atatsanaviiri 300 mg + ritonaviiri 100 mg x 1)</p>	<p>Sofosbuviiiri AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuviiiri C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasviiri AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasviiri C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %)</p> <p>Voksilapreviiri AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voksilapreviiri C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %)</p> <p>*Farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttumisen rajat 70–143 %.</p> <p>Vaikutusta atatsanaviiri- ja ritonaviiri-altistukseen ei ole tutkittu. Odotettavissa: ↔ Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri</p> <p>Atatsanaviirin/ritonaviirin ja sofosbuviiirin/velpatasviirin/voksilapreviirin yhteisvaikutus perustuu OATP1B:n, Pgp:n ja CYP3A:n estoon.</p>	<p>EVOTAZin samanaikaisen käytön voksilapreviiria sisältävien lääkevalmisteiden kanssa odotetaan suurentavan voksilapreviirin pitoisuutta. EVOTAZin samanaikaista käyttöä voksilapreviiria sisältävien hoito-ohjelmien kanssa ei suositella.</p>

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Glekapreviiri 300 mg/pibrentasviiri 120 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg + ritonaviiri 100 mg x 1*)	Glekapreviiri AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glekapreviiri C _{max} : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glekapreviiri C _{min} : ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) Pibrentasviiri AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasviiri C _{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasviiri C _{min} : ↑129 % (↑95 % ↑168 %) Atatsanaviiri AUC: ↑11 % (↑3 % ↑19 %) Atatsanaviiri C _{max} : ↔ 0 % (↓10 % ↑10 %) Atatsanaviiri C _{min} : ↑16 % (↑7 % ↑25 %) * Atatsanaviirin ja ritonaviirin on ilmoitettu vaikuttavan ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen.	Vasta-aiheinen, koska glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuden merkittävään suurenemiseen plasmassa voi liittyä suurentunut ALAT-arvon kohoamisen riski (ks. kohta 4.3).
RETROVIRUSLÄÄKKEET		
<i>Proteaasin estäjät:</i> EVOTAZ-valmisteen ja muiden proteaasin estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella, koska yhdistelmähoitoa käytettäessä altistus proteaasin estäjille saattaa jäädä riittämättömäksi.		
Indinaviiri	Indinaviirihoitoon liittyy UGT:n estymisestä johtuvia nousseita epäsuoran (konjugoitumattoman) bilirubiinin pitoisuuksia.	EVOTAZin ja indinaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Nukleosidiset/nukleotidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Lamivudiini 150 mg x 2 + tsidovudiini 300 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitseviä lamivudiini- ja tsidovudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu käytettäessä samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa.	akse C-hepatiidi raviks) silden koska kobisistaatti ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi NRTI-lääkkeiden farmakokinetiikkaan, EVOTAZin samanaikainen käyttö näiden valmisteiden kanssa ei todennäköisesti muuta merkittävästi samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuuksia.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<p>Didanosiiini (puskuroidut tabletit) 200 mg / stavudiini 40 mg, molemmat kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg kerta-annoksena)</p>	<p>Atatsanaviiri, samanaikaisesti ddI + d4T -yhdistelmän kanssa (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atatsanaviiri C_{max} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atatsanaviiri C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atatsanaviiri, 1 tunti ddI+d4T-yhdistelmän jälkeen (tyhjään mahaan) Atatsanaviiri AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atatsanaviiri C_{max} ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atatsanaviiri C_{min} ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus pieni huomattavasti, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiinin (puskuroidut tabletit) ja stavudiinin kanssa.</p> <p>Yhteisvaikutuksen mekanismi perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun pH nousee puskuroitujen didanosiiinitablettien sisältämän happamuutta vähentävän aineen vaikutuksesta.</p> <p>Merkittäviä didanosiiini- ja stavudiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu.</p>	<p>Didanosiiini tulisi ottaa ilman ruokaa 2 tunnin kuluttua siitä, kun EVOTAZ on otettu ruoan kanssa. EVOTAZin samanaikainen käyttö stavudiinin kanssa ei todennäköisesti muuta merkittävästi stavudiinin pitoisuutta.</p>
<p>Didanosiiini (enterokapselit) 400 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p>	<p>Didanosiiini (ruoan kanssa) Didanosiiini AUC ↓34 % (↓40 %; ↓26 %) Didanosiiini C_{max} ↓36 % (↓45 % ↓26 %) Didanosiiini C_{min} ↑13 % (↓9 % ↑41 %)</p> <p>Atatsanaviirin pitoisuus ei muuttunut merkittävästi, kun sitä annettiin samanaikaisesti didanosiiini-enterokapseleiden kanssa, mutta ruoka pienensi didanosiiinin pitoisuutta.</p>	

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<p>Tenofoviirisoprosiilifumaraatti (tenofoviiri DF) 300 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)</p> <p>300 mg tenofoviirisoprosiilifumaraattia vastaa 245 mg:aa tenofoviirisoprosiilia.</p>	<p>Atatsanaviiri AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atatsanaviiri C_{max} ↓21% (↓27% ↓14%) Atatsanaviiri C_{min} ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑24 % (↑21 % ↑28 %) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Tenofoviiri DF:n ja kobisistaatin käytön yhdistelmän oletetaan suurentavan tenofoviiripitoisuutta plasmassa.</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55 %</p> <p>Atatsanaviirin ja tenofoviiri DF:n yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.</p>	<p>Tenofoviiri DF saattaa pienentää atatsanaviirin AUC ja C_{min}. Kun EVOTAZia annetaan yhdessä tenofoviiri DF:n kanssa, suositellaan EVOTAZin ja tenofoviiri DF:n (300 mg) antoa ruoan kanssa. Atatsanaviiri suurentaa tenofoviiripitoisuutta. Suuremmat pitoisuudet saattavat voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Tenofoviirisoprosiilia saavien potilaiden tilaa on seurattava tenofoviirista johtuvien haittavaikutusten varalta.</p>
<p>Tenofoviirialafenamidi 10 mg x 1 / emtrisitabiini 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x1 + kobisistaatti 150 mg x1)</p>	<p>Tenofoviirialafenamidi AUC ↑75 % (↑55 % ↑98 %) C_{max} ↑80 % (↑48 % ↑118 %)</p> <p>Tenofoviiri: AUC ↑247 % (↑229 % ↑267 %) C_{max} ↑216 % (↑200 % ↑233 %) C_{min} ↑273 % (↑254 % ↑293 %)</p>	<p>Kun tenofoviirialafenamidia/emtrisitabiinia ja EVOTAZia käytetään samanaikaisesti, tenofoviirialafenamidin/emtrisitabiinin suositeltu annos on 10/200 mg kerran päivässä.</p>
<p>Tenofoviirialafenamidi 10 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x1 + kobisistaatti 150 mg x1)</p>	<p>Kobisistaatti: AUC ↑5 % (↔0 % ↑9 %) C_{max} ↓4 % (↓8 % ↔0 %) C_{min} ↑35 % (↑21 % ↑51 %)</p> <p>Tenofoviirialafenamidin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän oletetaan suurentavan tenofoviirialafenamidi- ja tenofoviiripitoisuutta plasmassa.</p> <p>Atatsanaviiri: AUC ↑6 % (↑1 % ↑11 %) C_{max} ↓2 % (↓4 % ↑2 %) C_{min} ↑18 % (↑6 % ↑31 %)</p>	<p>EVOTAZin ja hepatiitti B -infektion hoitoon käytetyn tenofoviirialafenamidin (25 mg) samanaikaista käyttöä ei suositella.</p>

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>Muut kuin nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirentsi 600 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Atatsanaviiri Atatsanaviiri AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atatsanaviiri C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) Atatsanaviiri C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	Efavirentsin samanaikaista käyttöä EVOTAZin kanssa ei suositella. Efavirentsi pienentää atatsanaviiripitoisuutta ja sen oletetaan pienentävän kobisistaatin pitoisuutta plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtaa EVOTAZin hoitotehon heikkenemiseen ja atatsanaviiriresistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.4).
Efavirentsi 600 mg kerta-annoksena (kobisistaatti 150 mg x 1)	Efavirentsi: AUC: ↔7 % (↓11 % ↓3 %) C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓6 %) C _{min} : Ei määrätty Efavirentsin ja atatsanaviirin, tai efavirentsin ja kobisistaatin, yhteisvaikutus perustuu efavirentsin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon.	
Etraviriini	Etraviriinin ja EVOTAZin käytön yhdistelmän oletetaan pienentävän atatsanaviirin ja kobisistaatin pitoisuutta plasmassa. Yhteisvaikutus perustuu etraviriinin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon.	Etraviriinin samanaikaista käyttöä EVOTAZin kanssa ei suositella, koska se saattaa johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja atatsanaviiriresistenssin kehittymiseen
Nevirapiini 200 mg x 2 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1) Tutkimus tehtiin HIV-potilailla	Nevirapiini AUC ↑25 % (↑17 % ↑34 %) Nevirapiini C _{max} ↑17 % (↑9 % ↑25 %) Nevirapiini C _{min} ↑32 % (↑22 % ↑43 %) Atatsanaviiri AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atatsanaviiri C _{max} ↓28% (↓40% ↓14%) Atatsanaviiri C _{min} ↓72% (↓80% ↓60%) Nevirapiinin ja kobisistaatin käytön yhdistelmän oletetaan pienentävän kobisistaatin pitoisuutta plasmassa, kun se puolestaan saattaa suurentaa nevirapiinin pitoisuutta plasmassa. Yhteisvaikutus perustuu nevirapiinin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon ja atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	EVOTAZin samanaikaista käyttöä nevirapiinin kanssa ei suositella, koska se saattaa johtaa EVOTAZin hoitotehon heikkenemiseen ja atatsanaviiriresistenssin kehittymiseen. Nevirapiinin samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa oletetaan suurentavan nevirapiinipitoisuutta plasmassa, joka saattaa suurentaa nevirapiiniin liittyvän toksisuuden riskiä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Rilpiviriini	EVOTAZin käytön odotetaan suurentavan rilpiviriinin plasmapitoisuutta. Yhteisvaikutus perustuu CYP3A:n estoon.	EVOTAZin ja rilpiviriinin yhdistelmää voi käyttää ilman annoksen muuttamista, koska oletettua rilpiviriinin pitoisuuden suurentamista ei pidetä kliinisesti merkitseväenä.
<i>Integraasientsyymien estäjät</i>		
Dolutegraviiri	Dolutegraviirin samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa oletetaan suurentavan dolutegraviiripitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei odotettavasti vaikuta EVOTAZin farmakokinetiikkaan. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin aiheuttamaan UGT1A1:n estoon.	EVOTAZin ja dolutegraviirin yhdistelmää voidaan käyttää ilman annosmuutoksia.
Raltegraviiri 400 mg x 2) (atatsanaviiri 400 mg)	Raltegraviiri AUC ↑72 % Raltegraviiri C _{max} ↑53 % Raltegraviiri C _{12hr} ↑95 % Yhteisvaikutus perustuu UGT1A1:n atatsanaviirin ja raltegraviirin aiheuttamaan estoon.	Raltegraviiriannosta ei tarvitse muuttaa käytettäessä samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>CCR5-antagonistit</i>		
Maraviroki	<p>Maraviroki on CYP3A4:n substraatti ja sen plasmapitoisuus suurenee käytettäessä samanaikaisesti voimakkaita CYP3A-estäjiä.</p> <p>Maraviroki ei todennäköisesti vaikuta atatsanaviirin ja kobisistaatin pitoisuuksiin.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.</p>	<p>Kun maravirokia ja EVOTAZ-valmistetta käytetään samanaikaisesti, potilaiden tulee saada maravirokia 150 mg kahdesti päivässä. Lisätietoja on maravirokin valmisteyhteenvedossa.</p>
ANTIBIOOTIT		
Klaritromysiini 500 mg x 2 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	<p>Klaritromysiini AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %)</p> <p>Klaritromysiini C_{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %)</p> <p>Klaritromysiini C_{min} ↑160 % (↑135 %; ↑188 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini</p> <p>14-OH klaritromysiini AUC ↓70 % (↓74 %; ↓66 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini C_{max} ↓72 % (↓76 %; ↓67 %)</p> <p>14-OH klaritromysiini C_{min} ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p> <p>Atatsanaviiri AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %)</p> <p>Atatsanaviiri C_{max} ↔6 % (↓7 % ↑20 %)</p> <p>Atatsanaviiri C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Klaritromysiini saattaa suurentaa atatsanaviirin ja kobisistaatin pitoisuutta. Klaritromysiinialtistus todennäköisesti suurenee käytettäessä samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai kobisistaatin ja klaritromysiinin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.</p>	<p>Muita antibiootteja tulisi harkita.</p>
DIABETESLÄÄKKEET		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Metformiini	Kobisistaatti estää reversiibelisti MATE1:aa ja metformiinin pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.	EVOTAZ-valmistetta käyttävien potilaiden tarkka seuranta ja metformiiniannoksen muuttaminen on suositeltavaa.
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu.	Käytettävä varoen. Ketokonatsolin tai itrakonatsolin ja EVOTAZin yhteiskäyttöä koskevia erityisiä annostussuosituksia ei ole saatavilla.
Itrakonatsoli	Ketokonatsolin tavoin myös itrakonatsoli on sekä CYP3A4:n voimakas estäjä että sen substraatti. Ketokonatsolin, itrakonatsolin ja/tai kobisistaatin pitoisuudet voivat suurentua annettaessa ketokonatsolia tai itrakonatsolia samanaikaisesti EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin, kobisistaatin ja ketokonatsolin tai itrakonatsolin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Jos yhteiskäyttö on välttämätön, ketokonatsolin tai itrakonatsolin vuorokausiannos saa olla korkeintaan 200 mg/vrk.
Vorikonatsoli	Vorikonatsolin vaikutuksia ei tunneta.	Vorikonatsolin yhteiskäyttöä EVOTAZin kanssa ei suositella, jollei hoidon hyöty-riskisuhteen arviointi oikeuta vorikonatsolin käyttöä (ks. kohta 4.4). Kliininen seuranta voi olla tarpeen samanaikaisesti EVOTAZin kanssa käytettäessä.
Flukonatsoli 200 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Atatsanaviirin ja flukonatsolin pitoisuudet eivät muuttuneet merkittävästi, kun atatsanaviiriä/ritonaviiriä annettiin samanaikaisesti flukonatsolin kanssa. Flukonatsolin pitoisuus voi suurentua, jos kobisistaattia annetaan samanaikaisesti.	Kliinistä seuranta suositellaan samanaikaisesti EVOTAZin kanssa käytettäessä.
KIHTILÄÄKKEET		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<p>Kolkisiini</p>	<p>Kolkisiinin plasmapitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.</p>	<p>Kolkisiinin ja EVOTAZin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.</p> <p>Suositteltu kolkisiiniannos, kun sitä annetaan yhdessä EVOTAZin kanssa sellaisille potilaille, joilla ei ole munuaisten tai maksan vajaatoimintaa: kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeyttämistä suositellaan, kun EVOTAZ-hoito on välttämätöntä aloittaa potilaille, joilla on normaali munuaisten tai maksan toiminta.</p>
<p>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</p>		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Rifabutiini 150 mg x 2 viikossa (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Rifabutiini AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %)* Rifabutiini C_{max} ↑149 % (↑103 % ↑206 %)* Rifabutiini C_{min} ↑40 % (↑5 % ↑87 %)*</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)* 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %)* 25-O-desasetyyli-rifabutiini C_{min} ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)*</p> <p>*Verrattuna rifabutiiniannokseen 150 mg x 1. Rifabutiinin ja 25-O-desasetyyli-rifabutiinin kokonais-AUC ↑119 % (↑78 %; ↑169 %).</p>	<p>Rifabutiinin ja EVOTAZin yhteiskäyttöä ei suositella. Rifabutiinin ja EVOTAZin yhdistelmää käytettäessä, suositeltava rifabutiiniannos on 150 mg kolme kertaa viikossa tiettyinä viikonpäivinä (kuten esim. maanantai–keskiviikko–perjantai). Rifabutiiniin liittyvien haittavaikutusten, mukaan luettuina neutropenia ja uveiitti, tehostettu seuranta on suositeltavaa, koska rifabutiinialtistuksen odotetaan kasvavan. Rifabutiiniannosta on syytä laskea 150 mg:aan kaksi kertaa viikossa potilailla, jotka eivät siedä annosta 150 mg kolme kertaa viikossa. On syytä muistaa, että annos 150 mg kaksi kertaa viikossa ei mahdollisesti ole optimaalinen ja voi sen vuoksi aiheuttaa rifamysiiniresistenssiriskin ja hoidon epäonnistumisen. HIV-potilaiden tuberkuloosin asianmukaista hoitoa koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.</p>
Rifabutiini 150 mg joka toinen päivä/elvitegraviiri 150 mg x 1/kobisistaatti 150 mg x 1	<p>Kobisistaatti: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66 %</p> <p>Rifabutiini: AUC: ↔8 % C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6%</p> <p>25-O-desasetyyli-rifabutiini AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394%</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.</p>	
Rifampisiini 600 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	<p>Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja sen on osoitettu pienentävän atatsanaviirin AUC-arvoa 72 %, mikä voi johtaa hoidon virologiseen epäonnistumiseen ja resistenssin kehittymiseen.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu rifampisiinin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon.</p>	<p>Rifampisiini pienentää merkittävästi atatsanaviirin pitoisuutta, mikä voi johtaa EVOTAZin hoitotehon heikkenemiseen ja atatsanaviiri-resistenssin kehittymiseen. Rifampisiinin käyttö yhdessä EVOTAZin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</p>
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>H₂-reseptorin salpaajat</i>		
Ilman tenofoviiria		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Famotidiini 20 mg x 2 HIV-infektiopotilailla (atatsanaviiri/ritonaviiri suositellulla annoksella 300/100 mg x 1)	Atatsanaviiri AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atatsanaviiri C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atatsanaviiri C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Potilailla, jotka eivät käytä tenofoviiria , EVOTAZ kerran päivässä ruoan kanssa pitää antaa samanaikaisesti H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa ja/tai vähintään 10 tuntia sen annon jälkeen. H ₂ -reseptorin salpaajan annos ei saa ylittää annosta 20 mg x 2 famotidiinia tai sitä vastaavaa tasoa.
Tenofoviiri DF:n (300 mg x 1) kanssa		
Famotidiini 20 mg x 2 (atatsanaviiri/ritonaviiri/tenofoviiri DF 300 mg/100 mg/300 mg x 1, annetaan samanaikaisesti)	Atatsanaviiri AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Atatsanaviiri C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) Atatsanaviiri C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee H ₂ -salpaajien vaikutuksesta.	Tenofoviiri DF:ää käyttävät potilaat , EVOTAZ-valmistetta ei suositella annettavaksi yhdessä H ₂ -reseptorin salpaajan kanssa.
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1, 2 tuntia omepratsolin jälkeen)	Atatsanaviiri AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atatsanaviiri C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) Atatsanaviiri C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	EVOTAZ-valmisteen käyttöä samanaikaisesti protonipumpun estäjien kanssa ei suositella.
Omepratsoli 40 mg x 1 (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1, 2 tuntia omepratsolin jälkeen)	Atatsanaviiri AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atatsanaviiri C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) Atatsanaviiri C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	
Omepratsoli 20 mg x 1 aamupäivällä (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1 iltapäivällä, 12 tuntia omepratsolin jälkeen)	Atatsanaviiri AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atatsanaviiri C _{max} ↓39% (↓64% ↓19%) Atatsanaviiri C _{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin liukoisuuden vähenemiseen, kun mahalaukun pH nousee protonipumpun estäjien vaikutuksesta.	
<i>Antasidit</i>		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Antasidit ja puskuroidut valmisteet	Mahalaukun pH:n nousu saattaa pienentää atatsanaviirin pitoisuutta plasmassa, jos antasideja tai puskuroituja lääkevalmisteita annetaan yhtäaikaan EVOTAZin kanssa.	EVOTAZ tulisi antaa 2 tuntia ennen antasideja tai puskuroituja valmisteita tai tunti niiden jälkeen.
ALFA-1-ADRENORESEPTORIN ANTAGONISTIT		
Alfutsosiini	Alfutsosiinipitoisuus voi suurentua, mikä voi aiheuttaa hypotensiota. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	EVOTAZin samanaikainen anto alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraani	Samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi suurentaa dabigatraanin plasmapitoisuutta, jolloin vaikutukset ovat samankaltaisia kuin muiden voimakkaiden Pg-p:n estäjien kanssa. Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan P-gp:n estoon.	EVOTAZin samanaikainen käyttö dabigatraanin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Tikagrelori	Tikagrelorin ja EVOTAZin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa antikoagulantin pitoisuutta. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A:n ja/tai P-glykoproteiinin estoon.	EVOTAZin samanaikainen käyttö tikagrelorin kanssa on vasta-aiheista. Käytettäväksi suositellaan muuta antitromboottista lääkettä, johon CYP:n estyminen tai induktio ei vaikuta (esim. prasugreeli) (ks. kohta 4.3).
Varfariini	Samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi suurentaa varfariinin plasmapitoisuutta. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	EVOTAZ-valmisteen samanaikainen käyttö voi suurentuneen varfariinialtistuksen vuoksi aiheuttaa vakavaa ja/tai hengenvaarallista verenvuotoa, eikä sitä ole tutkittu. INR-arvon (International Normalized Ratio) seuranta suositellaan.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Apiksabaani Edoksabaani Rivaroksabaani	Samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi aiheuttaa suorien antikoagulanttien suurentuneita pitoisuuksia plasmassa, mikä voi johtaa verenvuodon riskin lisääntymiseen. Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estoon.	Apiksabaanin, edoksabaanin tai rivaroksabaanin samanaikaista käyttöä EVOTAZ-valmisteen kanssa ei suositella.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbatsepiini Fenobarbitaali Fenytoiini	Näiden epilepsialääkkeiden odotetaan alentavan atatsanaviirin ja/tai kobisistaatin pitoisuuksia plasmassa. Yhteisvaikutus perustuu epilepsialääkkeen aiheuttamaan CYP3A:n induktioon.	EVOTAZin samanaikainen anto näiden epilepsialääkkeiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
ANTIHIISTAMIINIT		
Astemitsoli Terfenadiini	EVOTAZ-valmistetta ei saa käyttää yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi.	EVOTAZin samanaikainen anto astemitsolin ja terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
SYÖPÄLÄÄKKEET JA IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Irinotekaani	Atatsanaviiri estää UGT:n toimintaa ja saattaa vaikuttaa irinotekaanin metaboliaan ja lisätä siten irinotekaanin toksisia vaikutuksia.	Jos EVOTAZia annetaan samanaikaisesti irinotekaanin kanssa, potilaiden tilaa on seurattava tarkoin irinotekaanista johtuvien haittavaikutusten varalta.
Dasatinibi Nilotinibi Vinblastiini Vinkristiini	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä EVOTAZin kanssa, jolloin näihin syöpälääkkeisiin tavallisesti liittyvien haittavaikutusten todennäköisyys lisääntyy.
<i>Immunosuppressiiviset aineet</i>		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi	Näiden immunosuppressiivisten aineiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Näiden immunosuppressiivisten aineiden terapeuttisia pitoisuuksia tulee seurata usein käytettäessä samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
PSYKOOSILÄÄKKEET		
Pimotsidi Ketiapiini Lurasidoni	Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet saattavat suurentua samanaikaisessa käytössä EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A:n estoon.	Pimotsidin, ketiapiinin tai lurasidonin käyttö yhdessä EVOTAZin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
SYDÄN- JA VERISUONILÄÄKKEET		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Disopyramidi Flekainidi Meksiletiini Propafenoni	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A:n estoon.	EVOTAZ-valmisteen samanaikainen käyttö voi aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Varovaisuutta on syytä noudattaa ja seurata näiden lääkevalmisteiden terapeutisia pitoisuuksia, jos niitä käytetään yhtäaikaan EVOTAZin kanssa.
Amiodaroni Dronedaroni Kinidiini Systeeminen lidokaiini	Näiden rytmihäiriölääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaan EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A:n estoon.	Amiodaronilla, dronedaronilla, kinidiinillä ja systeemisellä lidokaiinilla on kapea terapeutinen pitoisuusalue, ja ovat vasta-aiheisia EVOTAZin aiheuttaman mahdollisen CYP3A:n estymisen vuoksi. (ks. kohta 4.3).
Digoksiini (0,5 mg:n kerta-annos)/kobisistaatti (150 mg:n toistuvat annokset)	Digoksiinin plasmapitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa. Digoksiini: AUC: ↔ C _{max} : ↑41% C _{min} : Ei määrätty Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan P-gp:n estoon.	Digoksiinin huippupitoisuus nousee annettaessa samanaikaisesti kobisistaatin kanssa. Annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa, tulee digoksiiniannos titrata ja digoksiinipitoisuuksia seurata. Aluksi tulee määrätä digoksiinin pienin annos.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>Verenpainelääkkeet</i>		
Metoprololi Timololi	Beetasalpaajien pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan CYP2D6:n estoon.	Kun näitä beetasalpaajia annetaan EVOTAZ-valmisteiden kanssa, kliininen seuranta on suositeltavaa ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen.
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Bepридиili	EVOTAZ-valmistetta ei saa käyttää yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi.	Samanaikainen käyttö bepridiilin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Diltiatseemi 180 mg x 1 (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Diltiatseemi AUC ↑125 % (↑109 %; ↑141 %) Diltiatseemi C _{max} ↑98 % (↑78 %; ↑119 %) Diltiatseemi C _{min} ↑142 % (↑114 %; ↑173 %) Desasetyyli-diltiatseemi AUC ↑165 %; (↑145 %; ↑187 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{max} ↑172 % (↑144 %; ↑203 %) Desasetyyli-diltiatseemi C _{min} ↑121 % (↑102 %; ↑142 %) Merkitsevää vaikutusta atatsanaviiripitoisuuteen ei havaittu. Pisin PR-aika piteni enemmän kuin pelkkää atatsanaviiria annettaessa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Altistus diltiatseemille ja sen metaboliitille, desasetyyli-diltiatseemille, on lisääntynyt kun diltiatseemi annetaan samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa, (EVOTAZ-valmisteen aineosa). Diltiatseemiannoksen pienentämistä aluksi 50 %:lla tulee harkita ja EKG-käyrän seurantaa suositellaan.
Amlodipiini Felodipiini Nikardipiini Nifedipiini Verapamiili	Näiden kalsiuminestäjien pitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Käytettävä varoen. Kalsiuminestäjien annostitusta tulee harkita. EKG-seurantaa suositellaan. Terapeuttisten vaikutusten ja haittavaikutusten kliinistä seurantaa suositellaan, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti EVOTAZ-valmisteen kanssa.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
<i>Endoteliinireseptoriantagonistit</i>		
Bosentaani	<p>Bosentaanin käyttö samanaikaisesti kobisistaatin kanssa voi johtaa kobisistaatin plasmapitoisuuksien pienentymiseen.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu bosentaanin aiheuttamaan CYP3A4:n induktioon.</p>	<p>Kobisistaatin plasmapitoisuuksien pienentymisen saattaa pienentää atatsanaviirin plasmapitoisuuksia, mikä voi johtaa terapeuttien vaikutuksen heikentymiseen ja resistenssin kehittymiseen.</p> <p>Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
KORTIKOSTEROIDIT		
<p>Lähinnä CYP3A:n metaboloimat kortikosteroidit (muun muassa beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni).</p>	<p>Yhteisvaikutusta minkään EVOTAZin ainesosan kanssa ei ole tutkittu.</p> <p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa voivat kohota, kun niitä annetaan yhdessä EVOTAZin kanssa, mikä johtaa seerumin kortisolipitoisuuden alenemiseen.</p>	<p>Käytettäessä rinnakkain EVOTAZia ja CYP3A:n metaboloimia kortikosteroideja, (kuten flutikasonipropionaattia tai muita hengitettäviä tai nenään sumutettavia kortikosteroideja) systeemisten kortikosteroidivaikutusten kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisten toiminnan heikentymisen riski voi kasvaa.</p> <p>Antamista yhdessä CYP3A:n metaboloimien kortikosteroidien kanssa ei suositella, ellei potilaalle mahdollisesti aiheutuva hyöty ole riskejä suurempi. Tällöin potilasta tulee tarkkailla systeemisten kortikosteroidivaikutusten varalta. Etenkin pitkäaikaisessa käytössä tulisi harkita CYP3A-välitteisestä metaboliasta vähemmän riippuvaisten vaihtoehtoisten kortikosteroidien kuten nenään sumutettavan tai hengitettävän beklometasonin käyttöä.</p>
MASENNUSLÄÄKKEET		
<i>Muut masennuslääkkeet:</i>		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Tratsodoni	<p>Tratsodonin plasmapitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.</p> <p>Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.</p>	<p>Jos tratsodonia annetaan yhdessä EVOTAZin kanssa, on noudettava varovaisuutta ja harkittava tratsodoniannoksen pienentämistä.</p>
EREKTIOHÄIRIÖLÄÄKKEET		
<i>PDE5-estäjät</i>		
<p>Sildenafilfiili Tadalafilfiili Vardenafiili Avanafiili</p>	<p>Sildenafilfiili, tadalafilfiili ja vardenafiili metaboloituvat CYP3A4-entsyymin välityksellä. Samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi nostaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5:een liittyviä haittavaikutuksia, kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia.</p> <p>Tämä yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.</p>	<p>Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista haittavaikutuksista, silloin kun he käyttävät PDE5-estäjää erektiohäiriön hoitoon samanaikaisesti EVOTAZin kanssa (ks. kohta 4.4).</p> <p>Suositellaan, että EVOTAZ-valmisteen kanssa annetaan erektiohäiriöiden hoitoon varoen seuraavat pienennetyt kerta-annokset: sildenafiliä enintään 25 mg 48 tunnin aikana; tadalafiliä enintään 10 mg 72 tunnin aikana; vardenafiilia enintään 2,5 mg 72 tunnin aikana.</p> <p>Tehostettu seuranta haittavaikutusten varalta.</p> <p>Avanafiilin käyttö yhdessä EVOTAZin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</p> <p>EVOTAZin samanaikaisesta annosta sildenafiliin kanssa jäljempänä tässä taulukossa kohdasta KEUHKOVERENPAINETAU TI.</p>
ROHDOSVALMISTEET		

Lääkevalmisteet terapia- alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mäkikuisman samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi pienentää merkittävästi kobisistaatin ja atatsanaviirin pitoisuuksia plasmassa. Tämä vaikutus saattaa johtua CYP3A4:n induktiosta, ja se voi johtaa hoitotehon heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen (ks. kohta 4.3)	EVOTAZin samanaikainen anto mäkikuismaa sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
HORMONAALISET EHKÄISYVALMISTEET		
Progestiini/estrogeeni	Etinyyliestradiolin ja noretindronin pitoisuudet suurenevät, kun näitä aineita sisältävää oraalista ehkäisyvalmistetta käytetään yhdessä atatsanaviirin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin aiheuttamaan metabolian estoon. EVOTAZin samanaikaisen käytön vaikutukset progestiiniin ei tunneta.	EVOTAZin samanaikaista käyttöä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa on vältettävä. Vaihtoehtoista (ei-hormonaalista) luotettavaa ehkäisykeinoa suositellaan.
Drospirenoni/etinyyliestradioli 3 mg/0,02 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x 1 + kobisistaatti 150 mg x 1)	Drospirenoni AUC: ↑ 130 % Drospirenoni C _{max} : ↔ Drospirenoni C _{min} : Ei laskettu Etinyyliestradioli AUC: ↔ Etinyyliestradioli C _{max} : ↔ Etinyyliestradioli C _{min} : Ei laskettu	Drospirenonin pitoisuus plasmassa suurenee, jos drospirenonia/etinyyliestradiolia käytetään yhdessä atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Jos drospirenonia/etinyyliestradiolia käytetään yhdessä atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa, kliinistä seuranta suositellaan hyperkalemian riskin vuoksi.
LIPIDEJÄ MUUNTAVAT LÄÄKEAINEET		
Lomitapidi	Lomitapidin yhteiskäyttöä minkään EVOTAZin ainesosan kanssa ei ole tutkittu. Lomitapidin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten lomitapidin pitoisuus voi nousta, jos sitä annetaan samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.	Lomitapidin kohonneeseen pitoisuuteen plasmassa voi liittyä transaminaasiarvojen huomattavan nousun ja maksatoksisuuden riski. Lomitapidin samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</i>		
Simvastatiini Lovastatiini	Simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia on erittäin riippuvainen CYP3A4-entsyymistä, joten niiden pitoisuudet voivat nousta, jos niitä annetaan samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.	Simvastatiinia tai lovastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti EVOTAZin kanssa suurentuneen myopatian ja myös rbdomyolyyysin vaaran vuoksi (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini 10 mg kerta-annoksena (atatsanaviiri 300 mg x1 + kobisistaatti 150 mg x1)	Atorvastatiini AUC: ↑ 822 % Atorvastatiini C _{max} : ↑ 1785 % Atorvastatiini C _{min} : Ei laskettu <i>Atatsanaviiri AUC ↓ 5 %</i> <i>Atatsanaviiri C_{max} ↓ 7 %</i> <i>Atatsanaviiri C_{min} ↓ 10 %</i>	Atorvastatiinin pitoisuus plasmassa suurenee yhteiskäytössä atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Atorvastatiinin samanaikaista antoa EVOTAZin kanssa ei suositella.

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Pravastatiini Fluvastatiini Pitavastatiini	Asiaa ei ole tutkittu, mutta altistus pravastatiinille tai fluvastatiinille saattaa suurentua, jos näitä lääkkeitä annetaan yhdessä proteaasin estäjien kanssa. Pravastatiini ei metaboloidu CYP3A4:n välityksellä. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9:n välityksellä. Pitavastatiinin plasmapitoisuudet voivat lisääntyä annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava.
Rosuvastatiini (10 mg kerta-annoksena) (atatsanaviiri 300 mg x1 + kobisistaatti 150 mg x1)	Rosuvastatiini AUC: ↑ 242 % Rosuvastatiini C _{max} : ↑ 958 % Rosuvastatiini C _{min} : Ei laskettu <i>Atatsanaviiri AUC: ↔</i> <i>Atatsanaviiri C_{max}: ↔</i> <i>Atatsanaviiri C_{min}: ↑ 6 %</i>	Rosuvastatiinin pitoisuus plasmassa suurenee yhteiskäytössä atatsanaviirin/kobisistaatin kanssa. Jos yhteiskäyttö on välttämätöntä, rosuvastatiinia voi antaa korkeintaan 10 mg/vrk ja kliinistä seuranta suositellaan turvallisuussyistä (esim. myopatia).
INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT		
Salmeteroli	EVOTAZin samanaikainen anto saattaa suurentaa salmeterolipitoisuutta ja lisätä salmeteroliin liittyviä haittatapahtumia Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Salmeterolin ja EVOTAZin samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.4).
TORAJYVÄJOHDOKSET		
Dihydroergotamiini Ergometriini Ergotamiini Metyliergonoviini	EVOTAZ-valmistetta ei saa käyttää yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi.	EVOTAZin samanaikainen anto näiden torajyväjohdosten kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
NEUROLEPTIT		
Perfenatsiini Risperidoni Tioridatsiini	Neuroleptien plasmapitoisuudet voivat suurentua annettaessa samanaikaisesti EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja/tai kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n ja/tai CYP2D6:n estoon.	CYP3A4:n tai CYP2D6:n metaboloimien neuroleptien annoslasku voi olla tarpeen yhteiskäytössä EVOTAZin kanssa.
OPIOIDIT		
Buprenorfiini, kerran vuorokaudessa, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 300 mg x 1 + ritonaviiri 100 mg x 1)	Buprenorfiini AUC ↑67 % Buprenorfiini C _{max} ↑37 % Buprenorfiini C _{min} ↑69 % Norbuprenorfiini AUC ↑105 % Norbuprenorfiini C _{max} ↑61 % Norbuprenorfiini C _{min} ↑101 % Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin aiheuttamaan CYP3A4:n ja UGT1A1:n estoon. Atatsanaviirin pitoisuus ei merkitsevästi muutu.	Samanaikainen käyttö edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa sedaation ja kognitiivisten vaikutusten havaitsemiseksi. Buprenorfiinin annoksen pienentämistä voidaan harkita.
Buprenorfiinin/naloksonin ja kobisistaatin yhdistelmä	Buprenorfiini AUC: ↑35% Buprenorfiini C _{max} : ↑66% Buprenorfiini C _{min} : ↑12% Naloksoni AUC: ↓28% Naloksoni C _{max} : ↓28% Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	
Metadoni, vakaa ylläpitoannos (atatsanaviiri 400 mg x 1)	Metadonin pitoisuudessa ei havaittu merkitsevää muutosta käytettäessä samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa. Yhteisvaikutusta ei odoteta käyttäessä metadonia EVOTAZin kanssa, koska kobisistaatin merkittäviä vaikutuksia metadonin pitoisuuteen ei ole todettu.	Annosmuutosta ei tarvita, jos metadoni annetaan yhdessä EVOTAZin kanssa.
KEUHKOVERENPAINETAUTI		
<i>PDE5-estäjät</i>		

Lääkevalmisteet terapia-alueittain	Yhteisvaikutus	Samanaikaista käyttöä koskeva suositus
Sildenafilfiili	Samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi suurentaa PDE5-estäjän pitoisuutta ja lisätä PDE5-estäjiin liittyviä haittatapahtumia. Yhteisvaikutus perustuu atatsanaviirin ja kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	EVOTAZin kanssa samanaikaisesti annettavalle sildenafiliilille ei ole vahvistettu turvallista ja tehokasta annosta keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävä sildenafiliili on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).
SEDATIIVIT/UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami Triatsolaami	Midatsolaami ja triatsolaami metaboloituvat suurelta osin CYP3A4-entsyymillä välityksellä. Samanaikainen käyttö EVOTAZin kanssa voi suurentaa huomattavasti näiden bentsodiatsepiinien pitoisuutta. Muista CYP3A4:n estäjistä saatujen tietojen perusteella midatsolaamin pitoisuuden plasmassa voidaan odottaa olevan merkitsevästi suurempi, kun se annetaan suun kautta. Tiedot parenteraalisesti annetun midatsolaamin samanaikaisesta käytöstä muiden proteaasin estäjien kanssa viittaavat siihen, että midatsolaamin pitoisuus plasmassa saattaa nousta 3–4-kertaiseksi.	EVOTAZia ei pidä antaa samanaikaisesti triatsolaamin eikä suun kautta annettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3), ja varovaisuutta on noudatettava, jos EVOTAZia annetaan yhtäaikaa parenteraalisesti annettavan midatsolaamin kanssa. EVOTAZia voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai vastaavissa olosuhteissa, missä jatkuva kliininen tarkkailu ja asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista, mikäli hengityslamaa ja/tai pitkittynyttä sedaatiota ilmaantuu. Midatsolaamin annostuksen muuttamista on harkittava, varsinkin jos midatsolaamia annetaan enemmän kuin kerta-annos.
Buspironi Kloratsepaatti Diatsepaami Estatsolaami Fluratsepaami Tsolpideemi	Näiden sedatiivien/unilääkkeiden pitoisuudet saattavat nousta, jos niitä annetaan yhtäaikaa EVOTAZin kanssa. Yhteisvaikutus perustuu kobisistaatin aiheuttamaan CYP3A4:n estoon.	Näiden sedatiivien/unilääkkeiden annoksen pienentäminen voi olla tarpeen ja pitoisuuden tarkkailu on suositeltavaa.
SUOLISTON MOTILITEETTIA LISÄÄVÄT LÄÄKEAINEET		
Sisapridi	EVOTAZ-valmistetta ei saa käyttää yhdessä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja ja joilla on kapea terapeuttinen indeksi.	EVOTAZin samanaikainen anto sisapridin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

EVOTAZin käyttöä ei suositella raskauden aikana, eikä EVOTAZ-hoitoa saa aloittaa raskaana oleville potilaille: vaihtoehtoista hoito-ohjelmaa suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Tämä johtuu merkittävästi pienentyneestä kobisistaattialtistuksesta ja tämän seurauksena myös samanaikaisesti käytettyjen antiretroviraalisten lääkkeiden, kuten atatsanaviirin, pienentyneestä altistuksesta raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella synnytyksen jälkeiseen aikaan verrattuna.

EVOTAZilla tehdyt eläintutkimukset ovat riittämättömät lisääntymistoksisuuden suhteen (ks. kohta 5.3).

Imetys

EVOTAZin aktiivista ainesosaa, atatsanaviiria, on havaittu ihmisen rintamaidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö kobisistaatti/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet kobisistaatin/metaboliittien erittyvän maitoon. HIV:n tartuntariskin ja imeväisikäisillä mahdollisesti ilmenevien vakavien haittavaikutusten vuoksi EVOTAZia saavia naisia on kehotettava olemaan imettämättä.

Hedelmällisyys

EVOTAZin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rotilla tehdyssä prekliinisessä fertiliteettiä ja varhaista alkionkehitystä koskeneessa tutkimuksessa atatsanaviiri muutti kiimakiertoa mutta ei vaikuttanut paritteluun eikä hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Tietoja kobisistaatin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu kobisistaatin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

EVOTAZ-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta voi esiintyä lääkkeen ottamisen jälkeen atatsanaviiria ja kobisistaattia sisältävän hoito-ohjelman aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

EVOTAZin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu saatavilla oleviin tietoihin kliinisistä tutkimuksista, jotka koskevat atatsanaviiria, kobisistaatilla tai ritonaviirilla tehostettua atatsanaviiria ja myyntiluvan jälkeen saatuihin tietoihin.

EVOTAZ sisältää atatsanaviiria ja kobisistaattia, joten näitä lääkeaineita erikseen käytettäessä havaittuja yhteisvaikutuksia voi esiintyä.

Faasin III tutkimuksessa (GS-US-216-0114) yleisimmät haittavaikutukset kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria saaneiden ryhmässä liittyivät kohonneisiin bilirubiniarvoihin (ks. taulukko 2).

Kahdessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joissa potilaat saivat atatsanaviiria (400 mg kerran päivässä) tai yhdistelmähoitona atatsanaviiria (300 mg päivässä) ja ritonaviiria (100 mg päivässä), yleisimmät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, ripuli ja ikterus. Suurimmassa osassa tapauksia

ikterus ilmaantui muutaman päivän–muutaman kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta (ks. kohta 4.4).

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa kroonista munuaissairautta on raportoitu HIV-tartunnan saaneilla potilailla, joita on hoidettu atatsanaviirilla ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset esiintymistiheys hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä Esiintyvyys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
melko harvinainen	yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
yleinen	ruokahalun lisääntyminen
melko harvinainen	painonlasku, painonnousu, ruokahaluttomuus
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
yleinen	unettomuus, epänormaali unet
melko harvinainen	masennus, unihäiriö, disorientaatio, ahdistuneisuus,
<i>Hermosto</i>	
yleinen	päänsärky, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt
melko harvinainen	perifeerinen neuropatia, pyörtyminen, muistinmenetys
<i>Silmät</i>	
hyvin yleinen	silmänvalkuaisten keltaisuus
<i>Sydän</i>	
melko harvinainen	kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) ^a
harvinainen	QTc-ajan pidentyminen ^a , turvotus, sydämentykytys
<i>Verisuonisto</i>	
melko harvinainen	hypertensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	hengenahdistus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
hyvin yleinen	pahoinvointi
yleinen	oksentelu, ripuli, ruoansulatusongelmat, vatsakipu, vatsan pingotus, ilmavaivat, suun kuivuminen
melko harvinainen	haimatulehdus, gastriitti, suun haavaumat
<i>Maksa ja sappi</i>	
hyvin yleinen	keltaisuus
yleinen	hyperbilirubinemia
melko harvinainen	maksatulehdus, sappikivitauti ^a , kolestaasi ^a
harvinainen	hepatosplenomegalia, kolekystiitti ^a

Elinjärjestelmä Esiintyvyys	Haittavaikutukset
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen	ihottuma
melko harvinainen	kutina, <i>erythema multiforme</i> ^{a,b} , toksiset ihottumat ^{a,b} , lääkeyliherkkyyteen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen ihottuma (DRESS) ^{a,b} , angioedeema ^a , nokkosihottuma, hiustenlähtö
harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä ^{a,b} , rakkulainen ihottuma, ekseema, verisuonten laajeneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
melko harvinainen	lihaskipu, lihasatrofia, nivelkipu
harvinainen	myopatia
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
melko harvinainen	munuaiskivitauti ^a , hematuria, proteinuria, pollakisuria, interstitiaalinen nefriitti, krooninen munuaissairaus ^a
harvinainen	munuaiskipu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
melko harvinainen	gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
yleinen	uupumus
melko harvinainen	kuume, astenia, rintakipu, yleinen sairauden tunne
harvinainen	kävelyvaikeudet

^a Nämä haittavaikutukset on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta esiintymistiheydet on arvioitu tilastolaskennallisesti niiden potilaiden kokonaismäärän perusteella, jotka saivat atatsanaviiria (ritonaviriin kanssa tai ilman ritonaviriä) satunnaistetuissa, kontrolloiduissa ja muissa saatavilla olleissa kliinisissä tutkimuksissa (n = 2 321).

^b Ks. lisätietoja kohdasta c. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä ja autoimmuunisairaudet

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi ilmetä antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa tulehdusreaktio oireettomaan tai opportunistiseen jäännösinfektioon. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Ihottuma ja siihen liittyvät oireyhtymät

Ihottumat ovat tavallisesti lieviä tai keskivaikeita makulopapulaarisia iho-oireita, jotka ilmenevät atatsanaviirihoidon aloittamista seuraavien 3 ensimmäisen viikon kuluessa.

Atatsanaviiria saaneilla potilailla on ilmoitettu Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), *erythema multiforme*, toksisia iho-oireita ja lääkeihottumaan liittyvää yleisoireista eosinofiilistä reaktiota (DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kobisistaatin (kobisistaatti on EVOTAZ-valmisteen aineosa) on osoitettu pienentävän arvioitua kreatiniinipuhdistumaa estämällä kreatiniinin erittymistä munuaistiehyeistä. Yksinomaan kobisistaatin estävän vaikutuksen aiheuttama seerumin kreatiniinin nousu lähtötasosta on tavallisesti korkeintaan 0,4 mg/dl.

Tutkimuksessa GS-US-216-0114 arvioitu kreatiniinin puhdistuma laski kobisistaattihoidon alkuvaiheessa, minkä jälkeen arvot vakiintuivat. Cockcroft-Gaultin kaavalla lasketun munuaiskerästen suodattumisnopeuden (eGFR) keskimääräinen (\pm SD) muutos 144 hoitoviikon jälkeen oli $-15,1 \pm 16,5$ ml/min kobisistaatilla tehostettua atsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviiri DF:ää sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saaneella ryhmällä ja $-8,0 \pm 16,8$ ml/min ritonaviirilla tehostettua atsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviiri DF:ää sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saaneella ryhmällä.

Vaikutukset maksaan

Tutkimuksessa GS-US-216-0114 hyperbilirubinemia ($> 1 \times$ ULN) oli 144 viikon hoidon aikana yleistä: 97,7 %:lla kobisistaatilla tehostettua atsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviiri DF:ää sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saavasta ryhmästä ja 97,4 %:lla ritonaviirilla tehostettua atsanaviiria sekä emtrisitabiinia ja tenofoviiri DF:ää sisältävää kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta saavasta ryhmästä. Kokonaisbilirubiinin nousua $> 2 \times$ ULN esiintyi kuitenkin kobisistaatilla tehostetussa ryhmässä suuremmalla prosenttiosuudella henkilöistä kuin ritonaviirilla tehostetussa ryhmässä (88,0 % versus 80,9 %). Bilirubiiniin liittyvien haittavaikutusten takia tutkimuslääkkeen käytön lopettaneiden määrät olivat alhaisia ja samanlaisia molemmissa ryhmissä (4,9 % kobisistaatilla tehostetussa ryhmässä ja 4,0 % ritonaviirilla tehostetussa ryhmässä). Alaniiniaminotransferaasin tai aspartaattiaminotransferaasin nousua $> 3 \times$ ULN havaittiin 12,8 %:lla sen ryhmän henkilöistä, jossa tehosteena käytettiin kobisistaattia, ja 9,0 %:lla sen ryhmän henkilöistä, jossa tehosteena käytettiin ritonaviiria.

Laboratorioarvojen muutokset

Bilirubiinin kokonaispitoisuuden nousu, joka raportoitiin yleensä konjugoitumattoman bilirubiinin nousseena pitoisuutena (87 %, 1., 2., 3. tai 4. aste) oli yleisin laboratorioarvon muutos atsanaviiria ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäneitä hoito-ohjelmia saaneilla potilailla. Bilirubiinin kokonaispitoisuuden 3. tai 4. asteen nousu todettiin 37 prosentilla potilaista (6 prosentilla 4. asteen nousu). Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona atsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 53 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 95 viikkoa. Aiemmin hoitoa saaneista potilaista, jotka saivat yhdistelmähoitona atsanaviiria 300 mg ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa, 48 prosentilla todettiin kokonaisbilirubiinipitoisuuden 3.–4. asteen nousu hoidon keston mediaanin ollessa 96 viikkoa (ks. kohta 4.4).

Seuraavia merkittäviä kliinisten laboratorioarvojen muutoksia (3. tai 4. aste) on todettu ≥ 2 %:lla atsanaviiria ja vähintään yhtä NRTI-lääkettä sisältäviä hoito-ohjelmia saaneista potilaista: kohonnut kreatiiniinikinaasiarvo (7 %), kohonnut alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) (5 %), alhainen neutrofiiliarvo (5 %), kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) (3 %) ja kohonnut lipaasiarvo (3 %).

Kahdella prosentilla atsanaviirihoitoa saaneista potilaista esiintyi samanaikaisesti ALAT/ASAT-arvon 3.–4. asteen ja kokonaisbilirubiiniarvon 3.–4. asteen kohoaminen.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa vähintään 3 kuukauden ikäisillä mutta alle 18-vuotiailla lapsipotilailla atsanaviirihoitoa keston keskiarvo oli 115 viikkoa. Näissä tutkimuksissa turvallisuusprofiili oli kokonaisuudessaan verrattavissa aikuisten vastaavaan. Sekä oireetonta ensimmäisen asteen (23 %), että toisen asteen (1 %) eteis-kammiokatkosta raportoitiin lapsipotilailla. Useimmin esiintynyt

laboratoriopoikkeavuus atatsanaviiria saaneilla lapsipotilailla oli kokonaisbilirubiinin nousu ($\geq 2,6$ kertaa ULN (normaalin yläraja); aste 3–4), jota esiintyi 45 %:lla potilaista.

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on hepatiitti B ja/tai C

Maksan aminotransferaasien lähtöarvot olivat useammin koholla niillä potilailla, joilla oli krooninen virushepatiitti B ja/tai C, kuin niillä, joilla ei ollut samanaikaista infektiota. Kohonneiden bilirubiiniarvojen esiintymistiheydessä ei havaittu eroja hepatiittipotilaiden ja niiden potilaiden välillä, joilla ei ollut virushepatiittia. Potilailla, joilla oli samanaikaisia infektiota, esiintyi kiireellistä hoitoa vaativaa hepatiittia tai kohonneita aminotransferaasiarvoja samassa määrin atatsanaviirihoidon ja vertailuhoidon saaneissa ryhmissä (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on samanaikainen krooninen hepatiitti B tai hepatiitti C -virusinfektio

GS-US-216-0114 -tutkimuksessa 3,6 %:a tutkittavista olivat hepatiitti B -viruksen pinta-antigeenipositiivisia ja 5,3 % olivat seropositiivisia hepatiitti C -virukselle. Tutkittavilla, joilla oli merkittävästi poikkeavat maksan toimintakokeen tulokset, oli yleensä poikkeavat transaminaasien (ASAT tai ALAT) lähtötason arvot, jos heillä oli taustalla krooninen tai akuutti samanaikainen hepatiitti B- tai C -infektio, samanaikainen maksatoksisten lääkevalmisteiden käyttö (esim. isoniatsidi) tai sairaushistoriassa alkoholismi tai alkoholin väärinkäyttö.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kokemukset EVOTAZ-valmisteen akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat hyvin vähäisiä.

EVOTAZ-yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä. EVOTAZ-valmisteen yliannostustapauksessa potilaita on seurattava myrkytysoireiden suhteen. EVOTAZ-yliannostuksen hoito perustuu yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin, joihin kuuluu tärkeiden elintoimintojen tarkkailu, elektrokardiogrammi (EKG) ja potilaan kliinisen tilan seuranta. Koska atatsanaviiri metaboloituu tehokkaasti maksassa ja sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, lääkeaine ei todennäköisesti poistu merkittävästi dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet; HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR15

Vaikutusmekanismi

EVOTAZ on kiinteäannoksinen yhdistelmä antiretroviraalisesta lääkkeestä atatsanaviirista, jolla farmakokineettisenä tehostajana on kobisistaatti.

Atatsanaviiri

Atatsanaviiri on HIV-1-proteaasia estävä atsapeptidi. Lääkeaine estää selektiivisesti viruksen gag-pol-proteiinien virusspesifistä tuotantoa HIV-1-infektoituneissa soluissa ja estää näin kypsien virionien muodostumisen ja muiden solujen infektoitumisen.

Kobisistaatti

Kobisistaatti on valikoiva, palautumaton CYP3A-alaryhmän P450-sytokromien estäjä. Kobisistaatin aiheuttama CYP3A-välitteisen metabolian inhibitio lisää sellaisten CYP3A-substraattien (kuten atatsanaviirin) systeemistä altistusta, joiden biologinen hyötyosuus suun kautta annettuna on pieni ja puoliintumisaika on lyhyt.

Antiviraalinen aktiivisuus *in vitro*

Atatsanaviiri

Atatsanaviirilla on anti-HIV-1- (mukaan lukien kaikki testatut haarat) ja anti-HIV-2-vaikutus soluviljelmässä.

Kobisistaatti

Kobisistaatilla ei ole antiviraalista aktiivisuutta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kobisistaatin vaikutukset atatsanaviirin farmakokinetiikkaan

EVOTAZin antiretroviraalinen vaikutus perustuu sen sisältämään atatsanaviiriin. Kobisistaatin vaikutus atatsanaviirin farmakokinetiikan tehostajana on osoitettu farmakokineettisissä tutkimuksissa. Altistus kobisistaattiannoksella 150 mg tehostetusta 300 mg:n atatsanaviiriannoksesta oli näissä farmakokineettisissä tutkimuksissa samanlainen kuin käytettäessä 100 mg:n ritonaviiriannoksia vaikutuksen tehostamiseen. EVOTAZ sekä erillisinä valmisteina yhdistelmänä käytetty atatsanaviiri 300 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa ja kobisistaatti 150 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa ovat bioekvivalentteja (ks. kohta 5.2).

Kliininen teho ja turvallisuus

Potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa ja joilla oli HIV-1-infektio

Kobisistaatin ja atatsanaviirin samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa GS-US-216-0114 HIV-1-tartunnan saaneilla potilailla, joiden lähtötason arvioitu kreatiniinin puhdistuma oli yli 70 ml/min ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa (n = 692).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko 300 mg atatsanaviiria + 150 mg kobisistaattia kerran päivässä tai 300 mg atatsanaviiria + 100 mg ritonaviiria kerran päivässä. Molemmissa tapauksissa kiinteänä peruslääkityksenä oli 300 mg tenofoviiri DF:ää ja 200 mg emtrisitabiinia, jotka annettiin kiinteäannoksena yhdistelmätablettina. Satunnaistaminen ositettiin tutkimuksen alussa mitatun HIV-1 RNA -tason mukaan ($\leq 100\,000$ kopiota/ml tai $> 100\,000$ kopiota/ml). Virologinen vasteprosentti arvioitiin molemmissa tutkimushaaroissa ja virologiseksi vasteeksi määriteltiin mittauskynnyksen alapuolella olevan viruskuorman saavuttaminen (< 50 HIV-1 RNA-kopiota/ml). Virusten tiedettiin olevan lähtötasossa herkkiä atatsanaviirille, emtrisitabiinille ja tenofoviiri DF:lle.

Demografiset ja lähtötason ominaisuudet olivat samanlaiset siinä ryhmässä, jossa käytettiin atatsanaviiria yhdessä kobisistaatin kanssa ja siinä ryhmässä, jossa käytettiin atatsanaviiria yhdessä ritonaviirin kanssa. Tutkittavien iän mediaani oli 36 vuotta (vaihteluväli: 19–70). Lähtötason plasman HIV-1 RNA -tason mediaani oli 4,81 \log_{10} kopiota/ml (vaihteluväli: 3,21–6,44). Lähtötason CD4+ -solumäärän mediaani oli 352 solua/mm³ (vaihteluväli: 1–1 455) ja 16,9 %:lla oli CD4+ -solumäärä \square 200 solua/mm³. Potilaista 39,7 %:lla lähtötason viruskuorma oli $> 100\,000$ kopiota/ml. Tutkimuksen GS-US-216-0114 hoidon tulos viikolla 48 esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Tutkimuksen GS-US-216-0114 satunnaistetun hoidon virologinen lopputulos viikoilla 48 ja 144^b

	Viikko 48		Viikko 144	
	Atatsanaviiri + kobisistaatti ^f (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri ^f (n = 348)	Atatsanaviiri + kobisistaatti ^f (n = 344)	Atatsanaviiri + ritonaviiri ^f (n = 348)
Virologinen onnistuminen HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	85 %	87%	72%	74%
Hoitojen välinen ero	-2,2 % (95 % CI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1% (95 % CI = -8,7%, 4,5%)	
Virologinen epäonnistuminen^c	6%	4%	8%	5%
Ei virologisia tietoja viikon 48 tai viikon 144 ikkunassa	9%	9%	20%	21%
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi ^d	6%	7%	11%	11%
Lopetti tutkimuslääkkeen käytön muista syistä ja viimeinen käytettävissä ollut HIV-1 RNA -arvo oli < 50 kopiota/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Tietoja puuttui ikkunan ajalta mutta käytti tutkimuslääkettä	0%	0%	< 1 %	< 1 %

^a Viikon 48 ikkuna sisältää päivien 309 ja 378 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

^b Viikon 144 ikkuna sisältää päivien 967 ja 1 050 välisen ajan (ko. päivät mukaan luettuna).

^c Sisältää potilaat, joilla oli ≥ 50 kopiota/ml viikon 48 tai 144 ikkunassa; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen varhain tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi; potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muista syistä kuin haittavaikutuksen, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi ja joiden virusarvo lopettamishetkellä oli ≥ 50 kopiota/ml.

^d Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi milloin tahansa alkaen päivästä 1 koko aikaikkunan loppuun asti, jos tästä ei aiheutunut virologisia tietoja hoidosta tietyn ikkunan aikana.

^e Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen muiden syiden kuin haittavaikutuksen, kuoleman tai tehon puutteen tai heikkenemisen vuoksi, esim. kieltäytyivät jatkamasta tutkimusta, eivät osallistuneet seurantaan.

^f Lisäksi peruslääkityksenä on 200 mg emtrisitabiinia ja 300 mg tenofoviiri DF:ää sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste.

Atatsanaviiri + kobisistaatti + emtrisitabiinia ja tenofoviiri DF:ää sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste oli yhtä hyvä HIV-1 RNA < 50 kopion/ml saavuttamisessa kuin atatsanaviiri + ritonaviiri + emtrisitabiinia ja tenofoviiri DF:ää sisältävä kiinteäannoksinen yhdistelmävalmiste.

GS-US-216-0114-tutkimuksessa CD4+ solumäärän keskimääräinen nousu lähtötasosta viikoilla 48 ja 144 oli 213 ja 310 solua/mm³ potilailta, jotka saivat kobisistaatilla tehostettua atatsanaviiria ja 219 ja 332 solua/mm³ potilailta, jotka saivat kobisistaatilla tehostettua ritonaviiria.

Resistenssi

EVOTAZin resistenssiprofiili määräytyy atatsanaviirin mukaan. Kobisistaatti ei valitse HIV-resistenssimutaatioita, koska sillä ei ole antiviraalista aktiivisuutta.

Atatsanaviiri

Kun kliinisisä tutkimuksissa hoidetaan atatsanaviirilla ilman tehostusta potilaita, jotka eivät ole aiemmin saaneet retroviruslääkitystä, I50L-substituutio, joskus yhdessä A71V-muutoksen kanssa, on atatsanaviiriresistenssille tunnusomainen substituutio. Atatsanaviirin resistenssitaso oli 3,5–29-kertainen ilman havaintoja fenotyypisistä ristiresistenssistä muiden proteaasin estäjien kanssa. Lisätietoja saa REYATAZin valmisteyhteenvedosta.

Atatsanaviiri kobisistaatin kanssa

On vain vähän kliinisiä tietoja kobisistaatilla tehostetun atatsanaviirin resistenssin kehittymisestä.

Tutkimuksen GS-US-216-0114 niiden potilaiden, joille annettiin atatsanaviiria 300 mg yhdessä kobisistaatin 150 mg:n kanssa ja joilla hoito epäonnistui, analyysissa viikolla 144 arvioitavia genotyypisiä tietoja pareiksi järjestetyistä lähtötason ja hoidon epäonnistumisen isolaateista oli tässä ryhmässä saatavilla kaikille 21:lle virologiselle epäonnistumiselle (6 %, 21/344). Näistä 21 potilaasta 3:lle kehittyi emtrisitabiiniin liittyvään resistenssiin johtava M184V-substituutio. Yhdellekään potilaalle ei kehittynyt tenofoviiriin liittyvään resistenssiin johtavaa K65R- tai K70E-substituutiota tai muuta proteaasin estäjiin liittyvään primääriseen resistenssiin johtavaa substituutiota. Ryhmässä, jossa potilaille annettiin atatsanaviiria 300 mg yhdessä ritonaviirin 100 mg:n kanssa, genotyypisiä tietoja oli saatavilla kaikista 19 virologisesta epäonnistumisesta (5 %, 19/348). Näistä 19 potilaasta 1:lle kehittyi emtrisitabiiniin liittyvään resistenssiin johtava M184V-substituutio ilman tenofoviiriin tai proteaasin estäjiin liittyvään resistenssiin johtavia substituutioita.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset EVOTAZin käytöstä HIV-1-infektion hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yksi EVOTAZ-tabletti ja yksi atatsanaviirikapseli (300 mg) plus yksi kobisistaattitabletti (150 mg) ovat bioekvivalentteja, kun terveet potilaat (n=62) ottavat niitä samanaikaisesti kevyen aterian kera.

Seuraavat selvitykset heijastavat atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän farmakokineettisiä ominaisuuksia eli EVOTAZ-valmisteen lääkeaineet.

Imeytyminen

Tutkimuksessa, jossa HIV-potilaita (n=22) ohjeistettiin ottamaan atatsanaviiria 300 mg yhdessä kobisistaatin 150 mg kanssa kerran päivässä ruoan kera, vakaan tilan atatsanaviirin C_{max} , AUC_{tau} ja C_{tau} (keskiarvo \pm SD) olivat $3,9 \pm 1,9 \mu\text{g/ml}$, $46,1 \pm 26,2 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ja $0,80 \pm 0,72 \mu\text{g/ml}$. Vakaan tilan kobisistaatin C_{max} , AUC_{tau} ja C_{tau} (keskiarvo \pm SD) olivat $1,5 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$, $11,1 \pm 4,5 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ja $0,05 \pm 0,07 \mu\text{g/ml}$, (n=22).

Ruoan vaikutus

Kun annettiin samanaikaisesti EVOTAZia kerta-annoksena kevyen aterian yhteydessä (336 kcal, 5,1 g rasvaa, 9,3 g proteiinia), atatsanaviirin C_{max} -arvo oli 42 % suurempi, atatsanaviirin AUC-arvo oli 28 % suurempi, kobisistaatin C_{max} -arvo oli 31 % suurempi ja kobisistaatin AUC-arvo oli 24 % suurempi paastotilaan verrattuna. Kun annettiin samanaikaisesti EVOTAZia runsasrasvaisen aterian kanssa (1 038 kcal, 59 g rasvaa, 37 g proteiinia), atatsanaviirin C_{max} -arvo oli 14 % pienempi, eikä atatsanaviirin AUC-arvo tai kobisistaattipitoisuudet (C_{max} , AUC) muuttuneet paastotilaan verrattuna. 24 tunnin kuluttua mitattu pitoisuus oli rasvaisen aterian jälkeen noin 33 % suurempi hitaamman imeytymisen vuoksi, ja T_{max} -arvon mediaani nousi 2,0 tunnista 5,0 tuntiin. C_{max} ja AUC-arvo laskivat runsasrasvaisen aterian jälkeen 36 % ja 25 % kevyen aterian jälkeen; atatsanaviiripitoisuus oli kuitenkin 24 tunnin kuluttua samanlainen annettaessa EVOTAZ kevyen aterian ja runsasrasvaisen aterian kanssa. EVOTAZ on otettava ruoan kanssa hyötyosuuden parantamiseksi.

Jakautuminen

Atatsanaviiri

Atatsanaviiri sitoutui noin 86-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin pitoisuusalueella 100–10 000 ng/ml. Atatsanaviiri sitoutuu samassa määrin happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG) (89 %) ja albumiiniin (86 %, pitoisuustasolla 1 000 ng/ml). Moniannostutkimuksessa, jossa HIV-potilaille annettiin 400 mg atatsanaviiria kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä 12 viikon ajan, atatsanaviiria todettiin aivo-selkäydinnesteessä ja siemennesteessä.

Kobisistaatti

Kobisistaatti sitoutuu 97–98-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin ja plasman ja veren lääkepitoisuuksien keskimääräinen suhde oli 2.

Biotransformaatio

Atatsanaviiri

Ihmisillä tehdyt tutkimukset ja ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että atatsanaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-isoentsyymien vaikutuksesta oksidatiivisiksi metaboliiteiksi, jotka erittyvät sappeen joko vapaina tai glukuronisoituneina. Muita vähäisempiä metaboliiteita ovat N-dealkylaatio ja hydrolyysi. Systeemisessä verenkierrössä on tavattu kaksi atatsanaviirin merkityksetöntä metaboliittia. Kummallakaan näistä metaboliiteista ei ollut antiviraalista vaikutusta *in vitro*.

Kobisistaatti

Kobisistaatti metaboloituu CYP3A-välitteisen (pääreitti) ja CYP2D6-välitteisen (sivureitti) hapettumisen kautta eikä se glukuronisoidu. Sen jälkeen kun [¹⁴C]kobisistaattia oli otettu suun kautta, 99 % verenkierrössä todetusta plasman radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta kobisistaattia. Pieniä määriä metaboliitteja havaitaan virtsassa ja ulosteessa eikä niillä ole vaikutusta kobisistaatin tuottamaan CYP3A:n estoon.

Eliminaatio

Atatsanaviiri

Kun ¹⁴C-atatsanaviiria annettiin 400 mg:n kerta-annoksena, 79 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta erittyi ulosteeseen ja 13 % virtsaan. Ulostessa muuttumattoman lääkeaineen osuus oli noin 20 % ja virtsassa 7 % annetusta annoksesta. Muuttumattomana virtsaan erittyneen lääkeaineen osuus oli keskimäärin 7 %, kun atatsanaviiria annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Kun annettiin yhdistelmähoitona atatsanaviiria 300 mg vuorokaudessa ja ritonaviiria 100 mg kerran vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä, tasapainotilan aikainen atatsanaviirin puoliintumisaika annosvälin aikana oli aikuisilla HIV-potilailla (n = 33, yhdistetyt tutkimukset) keskimäärin 12 tuntia.

Kobisistaatti

Kun [¹⁴C]kobisistaattia annettiin suun kautta, 86 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 8,2 % virtsaan. Kobisistaatin terminaalisen puoliintumisajan mediaani plasmassa kobisistaatin antamisen jälkeen oli noin 3–4 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Atatsanaviiri

Atatsanaviiri osoittaa ei-lineaarista farmakokinetiikkaa ja sen AUC- ja C_{max}-arvot suurenevät enemmän kuin annosvasteisesti annosalueella 200–800 mg kerran päivässä.

Kobisistaatti

Kobisistaatin altistustasot olivat ei-lineaarisia ja suurenivat enemmän kuin annosvasteisesti annosalueella 50–400 mg, mikä on tyypillistä palautumattomalle CYP3A:n estäjälle.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Atatsanaviiri

Terveillä koehenkilöillä noin 7 % annetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta muuttumattomana atatsanaviirin. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää käyttävillä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Atatsanaviiria on tutkittu aikuisilla potilailla, joilla on vakava munuaistoiminnan heikentyminen (n = 20), mukaan lukien hemodialyysipotilaat, useilla 400 mg kerran vuorokaudessa annetuilla annoksilla. Vaikka tutkimuksessa oli joitakin rajoittavia tekijöitä (kuten se, että vapaan lääkeaineen pitoisuutta ei tutkittu), tulokset viittaavat siihen, että atatsanaviirin farmakokineettiset suureet olivat hemodialyysipotilailla 30–50 % pienempiä kuin potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Kyseisen pienenemisen mekanismi on tuntematon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kobisistaatti

Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu merkitseviä eroja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä, mikä on johdonmukaista kobisistaatin vähäisen munuaispuhdistuman kanssa.

Maksan vajaatoiminta

Atatsanaviiri

Atatsanaviiri metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksassa. Maksan vajaatoiminnan vaikutuksia atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmän farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Maksan vajaatoiminnan aikana atatsanaviiripitoisuuden oletetaan suurenevan kun se annetaan yhdessä kobisistaatin kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kobisistaatti

Kobisistaatti metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Kobisistaatin farmakokinetiikkaa tutkittiin potilailla, joilla ei ollut HIV-1-infektiota, mutta joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Kobisistaatin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka C) vaikutusta kobisistaatin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Iäkkäät potilaat

Atatsanaviirin ja kobisistaatin farmakokinetiikkaa, yksin tai yhdistelmähoitona, ei ole tutkittu iäkkäillä (65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla) potilailla.

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu atatsanaviirin ja kobisistaatin yhdistelmää käyttävillä pediatrisilla potilailla.

Sukupuoli

Sukupuolesta johtuvaa kliinisesti merkityksellistä farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu atatsanaviiria tai kobisistaattia käytettäessä.

Syntyperä

Syntyperästä johtuvaa kliinisesti merkityksellistä farmakokineettistä eroavuutta ei ole todettu atatsanaviiria tai kobisistaattia käytettäessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyssä oraalisen atatsanaviiri- ja kobisistaattihoidon toksisuutta selvittävässä 3 kuukauden tutkimuksessa ei todettu toksikologisia yhteisvaikutuksia, kun additiivisia tai synergistisiä toksisuuksia ei havaittu. Lääkeaineiden omiin profiileihin katsottuna, kaikki löydökset voisivat liittyä joko atatsanaviiriin tai kobisistaattiin.

Kaneilla tehdyssä *ex vivo* -lääketutkimuksessa eristettyjä sydämiä altistettiin atatsanaviirille, kobisistaatille tai atatsanaviiriin ja kobisistaatin yhdistelmälle. Jokainen erillinen aine vaikutti vasemman kammion supistuskäyttöön ja aiheutti PR-ajan pitenemistä, kun pitoisuudet olivat vähintään 35 kertaa suuremmat kuin vapaiden atatsanaviiri- ja kobisistaattipitoisuuksien C_{max} -arvot ihmisille suositellulla annoksella (RHD). Yhteiskäytössä ei havaittu mitään additiivisia tai synergistisiä vaikutuksia sydämeen ja verisuoniin, kun pitoisuudet olivat vähintään 2 kertaa suuremmat kuin vapaiden atatsanaviiri- ja kobisistaattipitoisuuksien RHD C_{max} -arvot.

Seuraavat selvitykset kuvaavat EVOTAZ-valmisteeseen yksittäisten vaikuttavien aineiden prekliinisiä turvallisuustuloksia.

Atatsanaviiri

Hiirille, rotille ja koirille annetuilla toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa atatsanaviiriin liittyvät löydökset rajoittuivat yleensä maksaan, ja niitä olivat yleensä seerumin bilirubiini- ja maksaentsyymiarvojen minimaalinen tai vähäinen kohoaminen sekä maksasolujen vakuolisaatio ja vain naarashiirillä esiintynyt maksasolunekroosi. Maksamuutoksia aiheuttavien annosten aikaansaama systeeminen atatsanaviiri-altistus oli hiirillä (uroksilla), rotilla ja koirilla vähintään samansuuruinen kuin kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaama altistus ihmisellä. Naarashiirille maksasolunekroosia aiheuttavan annoksen aikaansaama atatsanaviiri-altistus oli 12-kertainen kerran vuorokaudessa annetun 400 mg:n annoksen aikaansaamaan altistukseen nähden ihmisillä. Hyvin vähäistä tai lievää seerumin kolesteroli- ja glukoosiarvojen nousua havaittiin rotilla mutta ei hiirillä eikä koirilla.

In vitro -tutkimuksissa ihmisen sydämen kloonatuissa kaliumkanavissa, hERG, toiminta estyi 15-prosenttisesti atatsanaviirin pitoisuudella (30 μ M), joka oli 30 kertainen verrattuna vapaan lääkeaineen pitoisuuteen ihmisellä, kun plasman lääkeainepitoisuus on huipputasolla (C_{max}). Vastaava atatsanaviiripitoisuus lisäsi aktiopotentiaalin kestoa (APD₉₀) 13 % kaniinin Purkinjen säikeillä tehdyssä tutkimuksessa. EKG-muutoksia (sinusbradykardia, PR-ajan piteneminen, QT-ajan piteneminen ja QRS-kompleksin leveneminen) havaittiin vain koirilla tehdyssä alustavassa oraalisen hoidon toksisuutta selvittävässä 2 viikon tutkimuksessa. Myöhemmissä koirilla tehdyissä 9 kuukauden oraalisisissa toksisuustutkimuksissa ei havaittu lääkkeeseen liittyviä EKG-muutoksia. Näiden nonkliinisten löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Valmisteen mahdollisia ihmiseen kohdistuvia sydänvaikutuksia ei voida sulkea pois (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Mahdollinen PR-ajan piteneminen on otettava huomioon yliannostustapauksissa (ks. kohta 4.9).

Rottien fertiilitettä ja varhaista alkionkehitystä selvittelevässä tutkimuksessa atatsanaviiri muutti estrussykliä mutta ei vaikuttanut paritteluun eikä fertiilitettiin. Teratogeenisiä vaikutuksia ei havaittu rotilla eikä kaniineilla käytettäessä annoksia, jotka olivat toksisia emolle. Tiineillä kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa kuolleiden tai kuolevien naaraiden mahalaukussa ja suolistossa havaittiin makroskooppisia leesioita, kun emoille annetut annokset olivat 2- ja 4-kertaisia verrattuna suurimpiin alkionkehitystutkimuksessa käytettyihin annoksiin. Rottien pre- ja postnataalista kehitystä arvioitaessa atatsanaviiriin havaittiin laskevan jälkeläisten painoa ohimenevästi käytettäessä emolle toksisia annoksia. Käytettäessä annoksia, jotka aiheuttivat toksisia vaikutuksia emolle, systeeminen atatsanaviiri-altistus oli sama tai hieman korkeampi kuin 400 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa saaneilla ihmisillä.

Atatsanaviirilla saatiin negatiivinen tulos Amesin käänteismutaatiotestissä, mutta se aiheutti kromosomipoikkeavuuksia *in vitro* sekä metabolisen aktivaation aikana että sen puuttuessa. Rotilla tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa atatsanaviiri ei aiheuttanut mikrotumia luuytimessä, DNA-vaurioita pohjukaisuudessa (comet-tutkimus) eikä S-vaiheen ulkopuolista DNA:n korjautumista (unscheduled DNA repair) maksassa, kun plasma- tai kudospitoisuudet olivat korkeampia kuin *in vitro* klastogeenisiksi todetut pitoisuudet.

Hiiirillä ja rotilla tehdyissä atatsanaviirin pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa hyvänlaatuisten maksa-adenoomien lisääntymistä todettiin vain naarashiirillä. Hyvänlaatuisten maksa-adenoomien lisääntyminen naarashiirillä liittyi todennäköisesti maksasolunekroosina ilmeneviin sytotoksiisiin maksamuutoksiin, eikä sillä katsota olevan merkitystä ihmisten hoidossa aiotuilla terapeuttisilla altistustasoilla. Viitteitä tuumorigeenisestä vaikutuksesta ei havaittu hiirillä eikä rotilla.

Atatsanaviiri lisäsi lehmän sarveiskalvon sameutta silmä-ärsytystutkimuksessa *in vitro*, mikä viittaa siihen, että se saattaa ärsyttää silmiä joutuessaan suoraan kosketuksiin silmien kanssa.

Kobisistaatti

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja kaneilla ei kehitystoksisuustutkimuksissa havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Rotilla ilmeni luutumismuutoksia sikiöiden selkärangassa ja rintalastassa annoksella, joka aiheutti emolle huomattavaa toksisuutta.

Kaneilla tehtyjen *ex vivo* -tutkimusten ja koirilla tehtyjen *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että kobisistaatilla on vähäiset mahdollisuudet QT-ajan pidentämiseen ja että se voi hieman pidentää PR-väliä ja heikentää vasemman kammion toimintaa keskimäärin vähintään 10 kertaa suurempina pitoisuuksina kuin ihmisen saama altistus käytettäessä suositeltua 150 mg:n päiväannosta.

Kobisistaatin pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla on havaittu tälle lajille ominaista tuumorigeenistä potentiaalia, mutta tällä ei katsota olevan vaikutusta ihmisiin. Pitkäaikaisessa karsinogeenisuustutkimuksessa hiirillä ei havaittu karsinogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

selluloosa, mikrokiteinen (E460(i))
kroskarmelloosinatrium (E468)
natriumtärkkelysglykolaatti
krospovidoni (E1202)
steariinihappo (E570)
magnesiumstearaatti (E470b)
hydroksiipropyyliselluloosa (E463)
piidioksidi (E551)

Tabletin kalvopäällyste

hypromelloosi (hydroksiipropyylimetyyliselluloosa, E464)
titaanidioksidi (E171)
talkki (E553b)

triasetiini (E1518)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Muovipurkki (HDPE) ja turvasuljin polypropeenilla. Yksi purkki sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja piigeelikuiवासaine kapselin.

Seuraavia pakkauskokoja on saatavilla: ulkopakkaus, jossa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja ulkopakkaus, jossa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1025/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätieto tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

▪ Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

▪ Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSEN TEKSTI JA PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVOTAZ 300 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit
atatsanaviiri/kobisistaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina) ja 150 mg kobisistaattia

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1025/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1025/002 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

evotaz

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EVOTAZ 300 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit atatsanaviiri/kobisistaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä EVOTAZ on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat EVOTAZ-valmistetta
3. Miten EVOTAZ-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EVOTAZ-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EVOTAZ on ja mihin sitä käytetään

EVOTAZ sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- **atatsanaviiri on viruslääke (antiretroviraalinen lääke).** Se kuuluu lääkeaineryhmään, josta käytetään nimeä *proteaasin estäjät*. Nämä lääkkeet hidastavat HIV-infektion etenemistä pysäyttämällä HI-viruksen lisääntymiselle välttämättömän proteiinin valmistuksen. Ne vähentävät HI-virusten määrää elimistössä ja tämä puolestaan vahvistaa immuunijärjestelmän toimintaa. Näiden vaikutusten kautta atatsanaviiri vähentää HIV-infektioon liittyvien sairauksien vaaraa.
- **kobisistaatti, joka toimii tehostajana (farmakokinetiikan parantaja) ja voimistaa atatsanaviirin vaikutusta.** Kobisistaatti ei suoranaisesti hoida HIV-infektiota, mutta se lisää atatsanaviirin määrää veressä. Se vaikuttaa hidastamalla atatsanaviirin hajoamista, minkä ansiosta atatsanaviiri pysyy elimistössä pidempään.

EVOTAZ-valmistetta voidaan käyttää 18-vuotiaille ja sitä vanhemmille aikuisille, jotka ovat infektoituneet HI-viruksella, viruksella, joka aiheuttaa immuunikatoa eli AIDS:ia. Valmistetta käytetään yhdessä muiden HI-viruslääkkeiden kanssa auttamaan HIV-tartuntasi hallitsemisessa. Lääkäri pohtii yhdessä sinun kanssasi, millainen lääkeyhdistelmä sopii sinulle parhaiten EVOTAZ-hoidon kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat EVOTAZ-valmistetta

Älä ota EVOTAZ-valmistetta

- **jos olet allerginen** atatsanaviirille, kobisistaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on kohtalainen tai vaikea maksasairaus**
- **jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:** ks. myös *Muut lääkevalmisteet ja EVOTAZ*
 - rifampisiini (tuberkuloosin hoidossa käytettävä antibiootti)
 - karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)

- astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleensä allergisten oireiden hoitoon, näitä lääkkeitä saatetaan myydä myös ilman reseptiä); sisapridi (käytetään refluksitaudin hoitoon, kutsutaan joskus närästyksiksi); pimotsidi (käytetään skitsofrenian hoitoon); amiodaroni, dronedaroni, kinidiini, lidokaiini (pistoksena annettava) tai bepridiili (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon); ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, ergometriini ja metyyliergonoviini (käytetään päänsäryn hoitoon); ja alfutsosiini (käytetään eturauhasen liikakasvun hoitoon)
- ketiapiini (käytetään skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vaikean masennuksen hoitoon); lurasidoni (käytetään skitsofrenian hoitoon)
- lääkkeet, jotka sisältävät mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste)
- triatsolaami ja suun kautta otettava midatsolaami (käytetään nukahtamislääkkeenä ja/tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- simvastatiini, lovastatiini ja lomitapidi (kolesterolilääkkeitä)
- avanafiili (käytetään erektiohäiriön hoitoon)
- kolkisiini (käytetään kihdin hoitoon), jos sinulla on munuais- ja/tai maksasairaus
- dabigatraani ja tikagrelori (veren hyytymistä estäviä ja ehkäiseviä lääkkeitä)
- gratsopreviiria sisältävät valmisteet, mukaan lukien elbasviiria/gratsopreviiria sisältävä kiinteäännoksinen yhdistelmävalmiste ja glekapreviiria/pibrentasviiria sisältävä kiinteäännoksinen yhdistelmävalmiste (kroonisen hepatiitti C:n hoitoon).

Älä käytä EVOTAZ-valmisteen kanssa sildenafiliä, silloin kun tämä on tarkoitettu keuhkoverenpainetaudin hoitoon. Sildenafiliä käytetään myös erektiohäiriön hoitoon. Kerro lääkärillesi, jos käytät sildenafiliä erektiohäiriön hoitoon.

Kerro lääkärille heti, jos käytät jotakin näistä valmisteista.

Varoitukset ja varotoimet

Jotkut potilaat saattavat tarvita erityishuomiota ennen EVOTAZ-hoitoa tai hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat EVOTAZ-valmistetta.

EVOTAZ ei paranna HIV-infektiota. Sinulle saattaa edelleen kehittyä HIV-infektioon liittyviä infektiota tai muita sairauksia. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin ihmisiin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Varmista, että lääkäri tietää:

- jos sinulla on maksasairaus
- jos sinulle kehittyy merkkejä tai oireita sappikivistä (kipua oikealla puolella). Sappikiviä on todettu potilailla, jotka käyttävät atatsanaviiria, joka on EVOTAZ-valmisteen osa.
- jos sinulla on A- tai B-tyypin hemofilia eli verenvuototauti. Saatat havaita lisääntyntä verenvuotoa.
- jos sinulla on munuaissairaus tai jos saat hemodialyysihoitoa. Atatsanaviirihoitoa (atatsanaviiri on EVOTAZ-valmisteen aineosa) saavilla potilailla on esiintynyt munuaiskiviä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu munuaiskiviin viittaavia oireita (kylkikipua, verta virtsassa, kipua virtsatessa)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("**pillereitä**") raskauden ehkäisyyn. Jos käytät ehkäisytabletteja tai ehkäisyvälineitä raskauden ehkäisyyn, sinun tulee käyttää lisäehkäisyä tai muun tyyppistä ehkäisyä (esim. kondomia)

Joillakin potilailla, joilla on edennyt HIV-infektio (AIDS) ja joilla on aikaisemmin ollut opportunistinen infektio, voi ilmaantua aikaisempaan infektioon liittyviä löydöksiä ja oireita pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, mikä auttaa elimistöä puolustautumaan jo mahdollisesti olemassa olevia, mutta oireettomia infektiota vastaan. Jos havaitset tulehduksellisia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Opportunististen infektioiden lisäksi HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi ilmaantua myös autoimmuunisairauksia (tila, joka ilmaantuu, kun immuunijärjestelmä hyökkää kehon tervettä

kudosta vastaan). Autoimmuunisairauksia voi ilmaantua useiden kuukausien kuluttua lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen. Jos huomaat mitä tahansa infektion merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja korkea painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

EVOTAZ-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt hyperbilirubinemiaa (veren bilirubiinipitoisuuden nousua). Tämän oireita ovat kellertävä iho ja silmän valkuaiset. Jos huomaat jonkin näistä oireista, kerro siitä lääkärille.

EVOTAZ-valmistetta käyttäneillä potilailla saattaa kehittyä vakavaa ihottumaa, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää. Jos sinulla ilmenee ihottumaa, kerro siitä heti lääkärille.

EVOTAZ voi vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Jos havaitset muutoksen sydämen lyöntitiheydessä (sydämen rytmin muutoksia), kerro siitä lääkärille.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja nuorille, jotka ovat alle 18-vuotiaita. EVOTAZ-valmisteen käyttöä lapsille ja nuorille ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja EVOTAZ

Älä käytä EVOTAZ-valmistetta tiettyjen lääkkeiden kanssa. Nämä on listattu kohdassa Älä ota EVOTAZ-valmistetta, osan 2 alussa.

On myös muita lääkkeitä, jotka eivät ehkä sovi otettavaksi yhtä aikaa, tai niiden annostelua on muutettava käytettäessä yhdessä EVOTAZ-hoidon kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää ilmoittaa seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- lääkkeet, jotka sisältävät ritonaviiria tai kobisistaattia (tehostajat)
- muut HIV-infektion hoitoon tarkoitetut lääkkeet (esim. indinaviiri, didanosiiini, tenofoviiridisoproksiili, tenofoviirialafenamidi, efavirentsi, etraviriini, nevirapiini ja maraviroki)
- sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri (hepatiitti C:n hoitoon)
- sildenafili, vardenafiili ja tadalafili (käytetään miesten impotenssin (erektiohäiriöiden) hoitoon)
- jos käytät ehkäisytabletteja ("pillereitä") raskauden ehkäisyyn. Sinun tulee käyttää myös lisäehkäisyä tai muun tyyppistä ehkäisyä (esim. kondomia).
- jos käytät jotain mahahaposta johtuvien sairauksien (näistä hoitoon käytettävistä lääkkeistä (esim. antasidit, H₂-salpaajia, kuten famotidiini, tai protonipumpun estäjiä, kuten omepratsoli)
- disopyramidi, flekainidi, meksiletiini, propafenoni, digoksiini, bosentaani, amlodipiini, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili, diltiatseemi, metoprololi ja timololi (verenpainelääkkeet, sydämen sykettä hidastavat lääkkeet tai rytmihäiriölääkkeet)
- atorvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini ja rosuvastatiini (kolesterolilääkkeet)
- salmeteroli (astmalääke)
- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi (elimistön immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä)
- eräät antibiootit (rifabutiini, klaritromysiini)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja flukonatsoli (sienilääkkeet)
- metformiini (tyypin 2 diabeteksen hoitoon käytettävä lääke)
- varfariini, apiksabaani, edoksabaani ja rivaroksabaani (nk. verenohennuslääkkeitä)
- irinotekaani, dasatinibi, nilotinibi, vinblastiini ja vinkristiini (syövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä)

- tratsodoni (masennuksen hoitoon käytettävä lääke)
- perfenatsiini, risperidoni, tioridatsiini, midatsolaami (pistoksena annettava), buspironi, kloratsepaatti, diatsepaami, estatsolaami, fluratsepaami ja tsolpideemi (hermoston häiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä)
- buprenorfiini (käytetään opiaattien vieroitusoireiden hoitoon ja kivun lievitykseen)

Kerro lääkärille jos parhaillaan käytät kortikosteroideja (kuten beetametasoni, budesonidi, flutikasoni, mometasoni, prednisoni ja triamsinoloni). Näillä lääkkeillä hoidetaan allergioita, astmaa, tulehduksellisia suolistosairauksia, silmä-, nivel- ja lihastulehduksia ja muita tulehduksia. Jos vaihtoehtoisia valmisteita ei voida käyttää, kortikosteroidien käytön tulisi tapahtua vasta lääketieteellisen arvioinnin jälkeen lääkärin valvonnassa kortikosteroidien haittavaikutusten varalta.

Raskaus ja imetys

EVOTAZ-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, koska tällöin lääkkeen pitoisuus veressäsi voi olla matalampi, jolloin se ei välttämättä enää riitä hallitsemaan HIV-tartuntaasi. Lääkäri voi määrätä sinulle jotakin toista lääkettä, jos tulet raskaaksi EVOTAZ-hoidon aikana.

EVOTAZ-valmisteen ainesosa, atatsanaviiri, erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittykö EVOTAZ-valmisteen toinen ainesosa, kobisistaatti, ihmisen rintamaitoon, mutta eläinkokeissa sen on osoitettu erittyvän maitoon. Kerro lääkärille myös imettämisestä, jos käytät EVOTAZ-valmistetta. Potilaiden ei pitäisi imettää EVOTAZ-hoidon aikana. Äitien, joilla on HI-virus ei suositella imettävän, koska virus voi siirtyä rintamaidon kautta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Myös huimausta on ilmoitettu atatsanaviiri- tai kobisistaattihoidon aikana (EVOTAZ-valmisteen vaikuttavat aineet). Jos sinulla on huimauksen tai pyörrytyksen tunne, älä aja tai käytä mitään työkaluja tai koneita ja ota heti yhteyttä lääkäriin.

3. Miten EVOTAZ-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Näin voit varmistaa, että lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla, ja hidastat HI-viruksen resistenssin kehittymistä lääkettä vastaan.

Suosittelun annos aikuisille on yksi EVOTAZ-tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa ja yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Tabletit ovat pahanmakuisia, joten niele tabletti kokonaisuena; älä murskaa tai pureskele tabletteja. Näin saat varmasti koko annoksen.

Jos otat enemmän EVOTAZ-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut enemmän EVOTAZ-tabletteja kuin lääkäri on suositellut, ota heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ja pyydä ohjeita.

Jos unohdat ottaa EVOTAZ-annoksesi

Jos unohdat ottaa yhden EVOTAZ-annoksen, ota unohtunut annos mahdollisimman pian ruoan kanssa ja ota sen jälkeen seuraava annos normaaliin aikaan. Jos unohdat annoksen ja muistat sen 12 tunnin jälkeen tai pidemmän ajan kuluttua siitä, kun sinun piti ottaa EVOTAZ-annoksesi, älä ota unohtettua annosta. Odota ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta. On tärkeää, ettet unohda yhtäkään EVOTAZ-annosta tai muita HIV-lääkkeitä.

Jos lopetat EVOTAZ-valmisteen otton

Älä lopeta EVOTAZ-tablettien ottoa keskustelematta lääkärin kanssa

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, jos havaitset muutoksia terveydentilassasi.

Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä käytettäessä EVOTAZ-valmistetta:

Hyvin yleiset (useammalla kuin yhdellä 10:stä)

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- pahoinvointi

Yleiset (harvemmalla kuin yhdellä 10:stä)

- kohonneet veren bilirubiiniarvot
- oksentelu, ripuli, vatsakipu tai epämiellyttävä tunne vatsassa, ruoansulatushäiriöt, vatsan turvotus, ilmavaivat
- päänsärky, huimaus
- äärimmäinen väsymys
- lisääntynyt ruokahalu, makuhäiriöt, suun kuivuminen
- univaikeudet, epänormaalit unet, uneliaisuus
- ihottuma

Melko harvinaiset (harvemmalla kuin yhdellä 100:sta)

- hengenvaarallinen sydämen rytmihäiriö (torsades de pointes)
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- maksatulehdus
- haimatulehdus, mahatulehdus
- allergiset reaktiot, mukaan lukien ihottuma, kuume, verikokeilla todettava maksaentsyymiarvojen suureneminen, tiettyjen valkosolujen määrän suureneminen [eosinofilia] ja/tai imusolmukkeiden suureneminen (ks. kohta 2)
- vaikea iho- ja muu kudosturvotus, useimmiten huulissa tai silmäluomissa
- pyörtyminen, korkea verenpaine
- rintakipu, yleinen sairauden tunne, kuume
- hengenahdistus
- munuaiskivet, munuaistulehdus, verivirtsaisuus, valkuaisvirtaisuus, lisääntynyt virtsaamistarve, krooninen munuaissairaus
- sappikivet
- lihasten surkastuminen, nivelkipu, lihaskipu
- rintojen suureneminen miehillä
- masennus, ahdistuneisuus, unihäiriöt
- epätavallinen väsymys tai heikotus
- ruokahaluttomuus, painonlasku, painonnousu
- desorientaatio (ajan ja paikan tajun hämärtyminen), muistinmenetys
- tunnottomuus, heikkous, kihelmöinti tai kipu käsivarsissa ja jaloissa
- suun haavaumat ja huuliherpes
- kutiava ihottuma, epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen, kutina

Harvinaiset (harvemmalla kuin yhdellä 1 000:sta)

- allergiset reaktiot, mukaan lukien vakava ihottuma, kuume ja imusolmukkeiden suureneminen (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, ks. kohta 2)
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys (QTc-ajan pidentyminen)
- maksan ja pernan suureneminen
- sappirakon tulehdus

- munuaiskipu
- turvotus
- nesterakkulat, ihottuma, verisuonten laajeneminen
- kävelyvaikeudet
- lihassärky tai lihasten arkuus tai heikkous, ei liikunnan aiheuttama

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeri-arvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EVOTAZ-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EVOTAZ sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat atatsanaviiri ja kobisistaatti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg atatsanaviiria (sulfaattina) ja 150 mg kobisistaattia.
- Muut aineet ovat
Tabletin ydin - selluloosa, mikrokiteinen (E460(i)), kroskarmelloosinatrium (E468), natriumtärkkelysglykolaatti, krospovidoni (E1202), steariinihappo (E570), magnesiumstearaatti (E470b), hydroksipropyyliselluloosa (E463), piidioksidi (E551)
Tabletin päällys - hypromelloosi (hydroksipropyylimetyyliselluloosa, E464), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b), triasetiini (E1518), punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

EVOTAZ- kalvopäällysteinen tabletti on vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka mitta on noin 19 mm x 10,4 mm ja jossa on painatus ”3641” toisella puolella ja sileä pinta tabletin toisella puolella.

EVOTAZ- kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana 30 tabletin purkeissa. Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: ulkopakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja ulkopakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 370 5 236 9140

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 36 1 9206 550

Danmark

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

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 356 23976333

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+49 (0)89 121 42 350)

Nederland

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

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 372 6401030

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 2606400

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 371 66164750

România

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

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 20833 600

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.