

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EVOTAZ 300 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab atasanaviirsulfaati koguses, mis vastab 300 mg atasanaviirile, ja 150 mg kobitsistaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Roosa ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudsed mõõtmed 19 mm x 10,4 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „3641” ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

EVOTAZ kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega on näidustatud HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutele ja noorukitele (alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kellel ei esine teadaolevaid atasanaviirresistentsusega seotud mutatsioone (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama HIV-infektsiooni ravikogemusega arst.

Annustamine

EVOTAZ'i soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele (alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 35 kg) on üks tablett üks kord ööpäevas suu kaudu koos toiduga (vt lõik 5.2).

Nõuanne unustatud annuste kohta

Kui EVOTAZ'i annus ununeb võtmata 12 tunni jooksul pärast tavalist manustamisaega, tuleb patsiente juhendada, et nad võtaksid EVOTAZ'i määratud annuse koos toiduga niipea kui võimalik. Kui tavalisest manustamisajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, tuleb unustatud annus jätta võtmata ning patsient peab jätkama ravimi võtmist tavalise manustamisskeemi alusel.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kuna kobitsistaat ja atasanaviir erituvad neerude kaudu vähesel määral, ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja rakendada erilisi ettevaatusabinõusid ega kohandada EVOTAZ'i annust.

EVOTAZ'i ei soovitata kasutada hemodialüüsi saavatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

On näidatud, et kobitsistaat vähendab hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu, mõjutamata tegelikku renaalset glomerulaarfunktsiooni. Ravi EVOTAZ'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 70 ml/min, kui ükskõik milline samaaegselt manustatav ravim (nt emtritsitaabin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil või adefoviir) vajab annuse kohandamist kreatiniini kliirensi alusel (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustus

Puuduvad farmakokineetilised andmed EVOTAZ'i kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel.

Atasanaviir ja kobitsistaat metaboliseeruvad maksas. Kerge (Child-Pugh' klass A) maksakahjustusega patsientidel tuleb atasanaviiri kasutada ettevaatlikult. Keskmise (Child-Pugh' klass B) ja raske (Child-Pugh' klass C) maksakahjustusega patsientidel ei tohi atasanaviiri kasutada. Kerge või keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja kobitsistaadi annust kohandada. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole kobitsistaadi kasutamist uuritud ja nendel patsientidel ei ole ravimi kasutamine soovitatav.

Kerge maksakahjustusega patsientidel tuleb EVOTAZ'i kasutada ettevaatlikult. Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei tohi EVOTAZ'i kasutada (vt lõik 4.3).

Lapsed

Lapsed alates sünnist kuni 3 kuu vanuseni

Ohutuskalutlustel ei tohi EVOTAZ'i kasutada alla 3 kuu vanustel lastel, eriti arvestades atasanaviiriga seotud kernikteruse võimalikku tekkeriski.

Lapsed alates 3 kuu vanusest kuni < 12 aasta vanuseni või kehakaaluga < 35 kg

EVOTAZ'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta või kehakaaluga alla 35 kg ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

EVOTAZ'iga raseduse ajal ravides on atasanaviiri ekspositsioon madal. Seetõttu ei tohi raseduse ajal ravi EVOTAZ'iga alustada ning naised, kes rasestuvad ravi ajal EVOTAZ'iga, tuleb üle viia alternatiivsele raviskeemile (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Manustamisviis

EVOTAZ'i manustatakse suu kaudu koos toiduga (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tablett tuleb neelata tervelt ning seda ei tohi närida, poolitada ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine koos ravimitega, mis on tsütokroom P450 isovormi CYP3A4 tugevad indutseerijad, terapeutilise toime võimaliku kadumise ja võimaliku resistentsuse tekke tõttu (vt lõik 4.5).

Järgmiste ravimite puhul (loetelu ei ole lõplik) on samaaegne manustamine vastunäidustatud:

- karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin (epilepsiavastased ravimid)
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) (taimne preparaat)
- rifampitsiin (mükobakterite vastane ravim)
- apalutamiid, enkorafeniib, ivosideniib (kasvajavastased ravimid)

Samaaegne manustamine koos järgmiste ravimitega tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekke võimaluse tõttu (vt lõik 4.5).

Järgmiste ravimite puhul (loetelu ei ole lõplik) on samaaegne manustamine vastunäidustatud:

- kolhitsiin, kui seda kasutatakse neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (podagra ravim) (vt lõik 4.5);
- sildenafil – kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks (vt lõigud 4.5 ja 4.4 koosmanustamise kohta, kui seda kasutatakse erektsioonihäirete raviks), avanafiil (PDE5 inhibiitorid);
- dabigatraan (antikoagulant)

- simvastatiin ja lovastatiin (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid) (vt lõik 4.5);
- lomitapiid (lipiidisisaldust muutev aine)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks) (vt lõik 4.5)
- glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsioon (vt lõik 4.5)
- CYP3A4 või UDP-glükuronüültransferaasi isovormi UGT1A1 substraadid, millel on kitsas terapeutiline laius.

Järgmiste ravimite puhul (loetelu ei ole lõplik) on samaaegne manustamine vastunäidustatud:

- alfusosiin (alfa-1-adrenoretseptorite antagonist),
- amiodaroon, bepridiil, dronedaroon, kinidiin, süsteemne lidokaiin (antiarrütmikumid/stenokardiaravimid),
- astemisool, terfenadiin (antihistamiinid),
- tsisapriid (seedetrakti motoorikat soodustav ravim),
- tungaltera alkaloidid (nt dihüdroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülergonoviin),
- pimosiid, kvetiapiin, lurasidoon (antipsühhootikumid/neuroleptikumid) (vt lõik 4.5),
- tikagreloor (trombotsüütide agregatsiooni inhibiitor),
- triasolaam, suukaudne midasolaam (rahustid/uinutid) (ettevaatusabinõud parenteraalse midasolaami puhul vt lõik 4.5).

Mööduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

EVOTAZ'i valik patsientidel peab põhinema individuaalsetel viiruse resistentsuse määramise tulemustel ja patsiendi ravianamneesil (vt lõik 5.1).

Rasedus

Teise ja kolmanda trimestri ajal on atasanaviir/kobitsistaat 300/150 mg ravi korral täheldatud madalat atasanaviiri ekspositsiooni. Kobitsistaadi tase langeb ning ei pruugi anda piisavat võimendust. Olulise atasanaviiri ekspositsiooni languse tõttu võib viroloogiline ravivastus kaduda ning suureneda emalt lapsele HIV infektsiooni ülekandumise risk. Seetõttu ei tohi raseduse ajal ravi EVOTAZ'iga alustada ning naised, kes rasestuvad EVOTAZ'iga ravi ajal, tuleb üle viia alternatiivsele raviskeemile (vt lõigud 4.2 ja 4.6).

Kaasnevate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Keskmise kuni raske maksakahjustusega patsientidel on EVOTAZ'i kasutamine vastunäidustatud. Kerge maksakahjustusega patsientidel tuleb EVOTAZ'i kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Atasanaviir

Atasanaviir metaboliseerub peamiselt maksas ning maksakahjustusega patsientidel on täheldatud selle plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Atasanaviiri ohutus ja efektiivsus olulise kaasneva maksahaigusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Kombineeritud retroviirusvastast ravi saavatel kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksakõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.8). B- või C-hepatiidi korral kasutatavate viirusevastaste ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb tutvuda ka nende preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal on olemasoleva maksafunktsiooni häire või aktiivse kroonilise hepatiidiga patsientidel maksatalitluse häirete esinemissagedus tõusnud ning neid tuleb jälgida vastavalt tavapraktikale. Kui nendel patsientidel ilmnevad maksahaiguse süvenemise tunnused, peab kaaluma ravi katkestamist või lõpetamist.

Kobitsistaat

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel ei ole kobitsistaadi kasutamist uuritud.

Neerukahjustus

EVOTAZ'i ei ole soovitatav kasutada hemodialüüsi saavatel patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Toime hinnangulisele kreatiniini kliirensile

On näidatud, et kobitsistaat vähendab hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seda toimet seerumi kreatiniinisaldusele, mis viib hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemiseni, tuleb arvesse võtta EVOTAZ'i manustamisel patsientidele, kellel kasutatakse ravi juhtimisel, sh samaaegselt kasutatavate ravimite annuse kohandamisel, hinnangulist kreatiniini kliirensit. Lisateabe saamiseks tutvuge kobitsistaadi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Ravi EVOTAZ'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on alla 70 ml/min, kui ühe või enama samaaegselt manustatava ravimi annust on vaja kohandada kreatiniini kliirensi alusel (nt emtritsitaabin, lamivudiin, tenofoviirdisoproksiil või adefoviir; vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Kuna atasanaviir ja kobitsistaat seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline nende märkimisväärne eemaldamine hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi teel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Antud hetkel pole piisavalt andmeid, et kindlaks määrata, kas tenofoviirdisoproksiil ja kobitsistaadi samaaegne manustamine on seotud suurema riskiga neerukõrvaltoimete tekkeks võrreldes raviskeemidega, mille puhul kasutatakse tenofoviirdisoproksiil ilma kobitsistaadita.

QT-intervalli pikenemine

Kliinilistes uuringutes on atasanaviiri (EVOTAZ'i ühe komponendi) kasutamisel täheldatud annusega seotud asümptomaatilist PR-intervalli pikenemist. Teadaolevalt PR-intervalli pikenemist põhjustavate ravimite kasutamine nõuab ettevaatust. Olemasoleva juhtehäirega (teise astme või raskem atriuventrikulaarblokaad või Hisi kimbu blokaad) patsientidel peab EVOTAZ'i kasutama ettevaatlikult ning seda võib määrata ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski (vt lõik 5.1). Eriti ettevaatlik peab olema EVOTAZ'i määramisel koos ravimitega, mis potentsiaalselt pikendavad QT-intervalli ja/või selle manustamisel patsientidele, kellel esinevad riskifaktorid (bradükardia, kaasasündinud pikenenud QT, elektrolüütide tasakaalu häired) (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Hemofiiliaga patsiendid

Proteaasi inhibiitoritega ravitud A- ja B-hemofiiliaga patsientidel on teatatud verejooksude sagenemisest, sealhulgas spontaansetest nahaalustest hematoomidest ja hemartroosidest. Osale patsientidest manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel kirjeldatud juhtudest jätkati ravi proteaasi inhibiitoritega või taasalusutati ravi pärast selle katkestamist. Arvatavasti on tegemist põhjusliku seosega, kuigi täpne toimemehhanism ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu tuleb hemofiiliaga patsiente teavitada suurenenud verejooksu võimalusest.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et atasanaviir põhjustab vähem düslipideemiat kui võrdlusravimid.

Hüperbilirubineemia

Atasanaviiri saanud patsientidel on esinenud UDP-glükuronosültransferaasi (UGT) inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) bilirubiini sisalduse pöörduvat suurenemist (vt lõik 4.8).

EVOTAZ'i saavatel patsientidel peab kaaluma bilirubiinisalduse suurenemisega koos ilmneva maksa transaminaaside aktiivsuse tõusu korral selle muid tekkepõhjuseid. Kui ikterus või skleerade kollasus on patsiendile vastuvõetamatu, võib EVOTAZ'i asemel kaaluda muud retroviirusvastast ravi.

Indinaviiri on samuti seostatud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga. EVOTAZ'i ja indinaviiri kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud ja nende ravimite koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Sapikivitõbi

Atasanaviiri kasutavatel patsientidel on kirjeldatud sapikivitõbe (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Sapikivitõve tunnuste või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi ajutist katkestamist või lõpetamist.

Krooniline neeruhaigus

Turuletulekujärgselt on HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest. Suures prospektiivses jälgimisuuringus leiti seos suurenenud kroonilise neeruhaiguse esinemissageduse suurenemise ja kumulatiivse atasanaviir/ritonaviiri sisaldava raviskeemi kumulatiivse kasutamise vahel esialgselt normaalse neerufunktsiooniga HIV-infektsiooniga patsientidel. Seda seost täheldati sõltumatult tenofoviirdisoproksiili manustamisest. Kogu ravi vältel tuleb patsientide neerufunktsiooni regulaarselt jälgida (vt lõik 4.8).

Neerukivitõbi

Atasanaviiri kasutavatel patsientidel on kirjeldatud neerukivitõbe (vt lõik 4.8). Mõni patsient on vajanud hospitaliseerimist täiendavateks protseduurideks ning mõnel patsiendil on esinenud komplikatsioonid. Mõnel juhul on neerukivitõbe seostatud ägeda neerukahjustuse või neerupuudulikkusega. Neerukivitõve tunnuste või sümptomite esinemisel võib kaaluda kas ravi ajutist katkestamist või lõpetamist.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhaigusi (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedagi ravi alustamisest mitmeid kuid hiljem.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks), on haiguse esinemisest teatatud eelkõige kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada konsulteerida arstiga, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

Lööbe ja sellega seotud sündroomid

Lööbeid esineb tavaliselt kerge kuni mõõduka makulopapulosesse nahalööbena, mis tekib atasanaviiri (EVOTAZ'i ühe komponendi) kasutamise esimese kolme ravinädala jooksul.

Atasanaviiri saanud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega kulgeva ravimlööbe (DRESS) sündroomi tekkest. Patsientidele tuleb selgitada nahareaktsioonide tunnuseid ja sümptomeid ja neid tuleb hoolikalt jälgida. Raske lööbe korral tuleb EVOTAZ'i või mõne muu atasanaviiri sisaldava ravimi kasutamine lõpetada.

Parimaid tulemusi nende juhtude ohjamisel on andnud varajane diagnoosimine ja kahtlusaluse ravimi kasutamise kiire lõpetamine. Kui patsiendil on EVOTAZ'i kasutamisega seoses tekkinud SJS või DRESS, ei tohi EVOTAZ'i kasutamist uuesti alustada.

Manustamine koos retroviirusvastaste ravimitega

EVOTAZ on näidustatud kasutamiseks koos teiste retroviirusvastaste ravimitega HIV-1 infektsiooni raviks. EVOTAZ'i ei tohi kasutada kombinatsioonis ravimpreparaatidega, mis sisaldavad samu toimeaineid (sh atasanaviir, kobitsistaat), või fikseeritud annuseid sisaldavate preparaate, mille koostisse kuulub kobitsistaat. EVOTAZ'i ei tohi kasutada kombinatsioonis teise retroviirusvastase ravimiga, mis vajab farmakokineetilise toime võimendamist (st koos mõne teise proteaasi inhibiitori või elvitegraviiriga), sest selliste kombinatsioonide puhul ei ole annustamissoovitusi kindlaks tehtud ning nende kasutamise tagajärjel võib väheneda atasanaviiri ja/või teise retroviirusvastase ravimi plasmakontsentratsioon, mis viib terapeutilise toime kadumise ja resistentsuse tekkeni. EVOTAZ'i ja teiste proteaasi inhibiitorite koosmanustamine ei ole soovitatav. Kuna atasanaviir on EVOTAZ'i komponent, ei ole soovitatav manustada EVOTAZ'i koos nevirapiini või efavirensiga (vt lõik 4.5).

EVOTAZ'i ei tohi kasutada kombinatsioonis ritonaviiri või ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatidega kobitsistaadi ja ritonaviiri sarnase farmakoloogilise toime tõttu CYP3A-le (vt lõik 4.5).

Koostoimed teiste ravimitega

Atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel. Kobitsistaat on tugev mehhanismipõhine CYP3A inhibiitor ja CYP3A substraat. EVOTAZ'i ja CYP3A4 indutseerivate ravimite koosmanustamine on vastunäidustatud või mittesoovitav (vt lõigud 4.3 ja 4.5), sest lisaks CYP3A4 indutseerimisest tingitud atasanaviiri plasmakontsentratsiooni vähenemisele ei pruugi kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni languse tagajärjel selle plasmataase olla piisav küllaldase atasanaviiri farmakokineetikat võimendava toime saavutamiseks.

Kobitsistaadi samaaegsel manustamisel täheldatakse CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite (sh atasanaviiri) plasmakontsentratsiooni suurenemist. Samaaegselt manustatavate ravimite suuremad plasmakontsentratsioonid võivad viia terapeutilise toime tugevnemise või pikenemiseni või kõrvaltoimete tekkeni. CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite puhul võivad kõrgemad plasmakontsentratsioonid viia raskete, eluohtlike või surmaga lõppevate kõrvaltoimete tekkeni (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

EVOTAZ'i manustamisel koos CYP3A-d inhibeerivate ravimitega võib väheneda atasanaviiri ja kobitsistaadi kliirens, mille tagajärjel suureneb nende plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.5).

Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 või UGT1A1 indutseerija. Üleminekul ritonaviiriga võimendatud atasanaviirilt EVOTAZ'ile peab olema ettevaatlik EVOTAZ-ravi kahe esimese nädala jooksul, eriti kui ükskõik milliste samaaegselt manustatavate ravimite annuseid on tiitritud või kohandatud ajal, mil farmakokineetilise toime võimendajana kasutati ritonaviiri (vt lõik 4.5).

Kobitsistaat on nõrk CYP2D6 inhibiitor ja metaboliseerub vähesel määral CYP2D6 kaudu. Koos EVOTAZ'iga manustamisel võivad suureneda CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsioonid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kuna atasanaviir on EVOTAZ'i komponent, ei ole EVOTAZ'i ja atorvastatiini kombineerimine soovitatav (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete raviks kasutatavad PDE5-inhibiitorid

Eriline ettevaatus on vajalik PDE5-inhibiitorite (sildenafil, tadalafil, vardenafiil või avanafiil) määramisel erektsioonihäirete raviks patsientidele, kes saavad EVOTAZ'i. EVOTAZ'iga koosmanustamisel võib nende ravimite kontsentratsioon oluliselt suureneda ja põhjustada PDE5-ga seotud kõrvaltoimeid nagu hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism (vt lõik 4.5).

Vorikonasooli kasutamine koos EVOTAZ'iga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamisel osutub vorikonasooli kasutamine otstarbekaks (vt lõik 4.5).

EVOTAZ'i ja flukonasooli või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidide süsteemsete toimete (sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni) tekkeriski (vt lõik 4.5).

EVOTAZ'i samaaegne manustamine koos varfariiniga võib põhjustada tõsise ja/või eluohtliku verejooksu teket varfariini plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu ning soovitatav on jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*International Normalised Ratio*, INR) (vt lõik 4.5).

EVOTAZ'i ja prootonpumba inhibiitorite (PPId) koosmanustamine ei ole soovitatav atasanaviiri vähenenud lahustuvuse tõttu, sest PPIde toime suureneb maosisene pH tase (vt lõik 4.5).

Kontratseptsioon

Pärast drospirenooni/etüüülöstradioli manustamist koos atasanaviiri/kobitsistaadiga suureneb drospirenooni plasmakontsentratsioon. Kui drospirenooni/etüüülöstradioli manustatakse koos atasanaviiri/kobitsistaadiga, on soovitatav kliiniline jälgimine võimaliku hüperkaleemia tõttu.

Teiste suukaudsete kontratseptiivide kasutamise soovitamiseks koos atasanaviiri/kobitsistaadiga puuduvad andmed. Kaaluda tuleb muude (mittehormonaalsete) rasestumisvastaste meetodite kasutamist (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

EVOTAZ'iga ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud. Kuna EVOTAZ sisaldab atasanaviiri ja kobitsistaati, võivad nende toimeainete eraldi kasutamisel tuvastatud koostoimed tekkida ka EVOTAZ'i puhul.

Komplekssed või teadmata koostoimemehhanismid takistavad ritonaviiri koostoimete laiendamist teatud kobitsistaadi koostoimetele. Atasanaviiri ja teiste ravimite samaaegse kasutamise soovitusel võivad seetõttu erineda sõltuvalt sellest, kas atasanaviiri toimet võimendatakse ritonaviiri või kobitsistaadiga. Eeskätt kobitsistaadiga võimendatud atasanaviir on tundlikum CYP3A induktsiooni suhtes (vt lõik 4.3 ja koostoimete tabel). Ettevaatlik peab olema ka ravi esmakordsel kasutamisel pärast farmakoloogilise toime võimendaja ritonaviiri vahetamist kobitsistaadi vastu (vt lõik 4.4).

Ravimid, mis mõjutavad atasanaviiri/kobitsistaadi ekspositsiooni

Atasanaviir metaboliseerub maksas CYP3A4 vahendusel.

Kobitsistaat on CYP3A substraat, mis metaboliseerub vähesel määral CYP2D6 kaudu.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

EVOTAZ'i manustamisel koos ravimitega, mis on tugevad CYP3A indutseerijad (näiteks karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, rifampitsiin, apalutamiid, enkorafeniib, ivosideniib ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]), võib atasanaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioon väheneda, mis viib terapeutilise toime kadumise ja võimaliku resistentsuse tekkimiseni atasanaviiri suhtes (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

EVOTAZ'i samaaegne manustamine koos ritonaviiri või kobitsistaadi sisaldavate ravimitega, mis on tugevad CYP3A inhibiitorid, võib viia atasanaviiri toime täiendava võimendumise ja plasmakontsentratsiooni suurenemiseni.

EVOTAZ'i manustamine koos CYP3A-d inhibeerivate ravimitega võib viia atasanaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni suurenemiseni. Sellised ravimid on näiteks (kuid mitte ainult) itrakonasool, ketokonasool ja vorikonasool (vt tabel 1).

EVOTAZ'i manustamine koos ravimitega, mis on mõõdukad kuni nõrgad CYP3A indutseerijad, võib viia atasanaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemiseni, mis omakorda põhjustab terapeutilise toime kadumist ja võimalikku resistentsuse tekkimist atasanaviiri suhtes. Sellised ravimid on näiteks (kuid mitte ainult) etraviriin, nevirapiin, efavirens, flukonasool ja bosentaan (vt tabel 1).

Ravimid, mida võib mõjutada atasanaviir/kobitsistaat

Atasanaviir on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibiitor. Atasanaviir on nõrk kuni mõõdukas CYP2C8 inhibiitor. On näidatud, et *in vivo* atasanaviir ei indutseeri oma enda metabolismi ega suurenda mõningate CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni.

Kobitsistaat on tugev mehhanismipõhine CYP3A inhibiitor ja nõrk CYP2D6 inhibiitor. Kobitsistaat inhibeerib järgmisi transportereid: P-glükoproteiin (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3. Kobitsistaat ei tohiks inhibeerida CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ega CYP2C19. Kobitsistaat ei tohiks indutseerida CYP3A4 või P-gp-d. Erinevalt ritonaviirist ei ole kobitsistaat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega UGT1A1 indutseerija.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

Vastunäidustatud on EVOTAZ'i manustamine koos ravimitega, mis on CYP3A substraadid ja millel on kitsas terapeutiline indeks ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemist seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimete tekkega. Sellised ravimid on alfososiin, amiodaroon, astemisool, bepridiil, tsisapriid, kolhitsiin, dronedaroon, tungaltera alkaloidid (nt dihidroergotamiin, ergometriin, ergotamiin, metüülgonoviin), lomitapiid, lovastatiin, suukaudselt manustatav midasolaam, pimosiid, kvetiapiin, kinidiin, lurasidoon, simvastatiin, sildenafil (kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks), avanafiil, süsteemne lidokaiin, tikagreloor, terfenadiin ja triasolaam.

EVOTAZ'i manustamine koos grasopreviiri sisaldavate ravimitega, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks) on vastunäidustatud, kuna grasopreviiri ja elbasviiri plasmakontsentratsioonid suurenevad ning grasopreviiri kontsentratsiooni suurenemise tõttu võib suureneda ALAT-i tõusu risk (vt lõik 4.3 ja tabel 1).

EVOTAZ'i manustamine koos glekapreviiri/pibrentasviiri fikseeritud annuses kombinatsiooniga on vastunäidustatud, kuna võib suureneda ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).

EVOTAZ'iga koosmanustamisel on oodata CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 ja/või UGT1A1 kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist. EVOTAZ'i manustamine patsientidele, kes saavad ravimeid, mis on transporterite P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ja OATP1B3 substraadid, võib viia samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemiseni (vt lõik 4.4). Koosmanustamine dabigatraaniga, P-gp substraadiga, on vastunäidustatud. Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid EVOTAZ'i ja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 või CYP2C19 substraatide vahel.

Koostoimete tabel

Koostoimed EVOTAZ'i ja proteaasi inhibiitorite ja teiste, ravimite vahel on toodud allolevas tabelis 1 (suurenemine on näidatud noolega "↑", vähenemine "↓", muutuseta "↔"). Tabelis 1 toodud soovitusel põhinevad kas võimendamata atasanaviiriga ja ritonaviiri/kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiriga läbi viidud koostoimete uuringutel või koostoime arvatava ulatuse ja tõsiste kõrvaltoimete või EVOTAZ'i terapeutilise toime kadumise tekkevõimaluse alusel prognoositud koostoimetel. Teadaolev 90% usaldusvahemik (CI) on toodud sulgudes. Tabelis 1 toodud andmed on saadud tervete katsealustega läbi viidud uuringutest, kui ei ole märgitud teisiti.

Tabel 1: Koostoimed EVOTAZ'i ja teiste ravimite vahel

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
HCV-VIIRUSE VASTASED RAVIMID		
grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	atasanaviiri AUC ↑43% (↑30% ↑57%) atasanaviiri C _{max} ↑12% (↓1% ↑24%) atasanaviiri C _{min} ↑23% (↑13% ↑134%) grasopreviiri AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) grasopreviiri C _{max} : ↑524% (↑342% ↑781%) grasopreviiri C _{min} : ↑1064% (↑696% ↑1602%) Grasopreviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel märkimisväärselt.	EVOTAZ'i manustamine koos elbasviir/grasopreviiriga on vastunäidustatud, kuna on oodata grasopreviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist ning sellest tulenevalt võib suureneda ALAT tõusu risk (vt lõik 4.3).
elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	atasanaviiri AUC ↑7% (↓2% ↑17%) atasanaviiri C _{max} ↑2% (↓4% ↑8%) atasanaviiri C _{min} ↑15% (↑2% ↑29%) elbasviiri AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) elbasviiri C _{max} : ↑315% (↑246% ↑397%) elbasviiri C _{min} : ↑545% (↑451% ↑654%) Elbasviiri kontsentratsioonid suurenesid atasanaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
sofosbuviiir 400 mg/velpatasviir, 100 mg/voksilapreviir 100 mg ühekordne annus* (atasanaviir 300 mg koos ritonaviiriga 100 mg üks kord ööpäevas)	sofosbuviiiri AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) sofosbuviiiri C_{max} ↑29% (↑9% ↑52%) velpatasviiri AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) velpatasviiri C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) voksilapreviiri AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) voksilapreviiri C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Farmakokineetiliste koostoimete puudumise piirväärtused 70...143% Toimet atasanaviiri ja ritonaviiri manustamisele ei ole uuritud. Oodatav: ↔ atasanaviir ↔ ritonaviir Atasanaviiri/ritonaviiri ja sofosbuviiiri/velpatasviiri/voksilapreviiri vaheline koostoime mehhanism on OATP1B, P-gp ja CYP3A inhibeerimine.	EVOTAZ'i manustamisel koos voksilapreviiri sisaldavate ravimitega on oodata voksilapreviiri kontsentratsiooni suurenemist. EVOTAZ'i manustamine koos voksilapreviiri sisaldavate raviskeemidega ei ole soovitatav.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
glekapreviir 300 mg/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas*)	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%) atasanaviiri AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) atasanaviiri C _{max} : ↔ 0% (↓10% ↑10%) atasanaviiri C _{min} : ↑16% (↑7% ↑25%) * On teatatud atasanaviiri ja ritonaviiri toimest glekapreviiri ja pibrentasviiri esimesele annusele.	Vastunäidustatud, kuna võib suureneda ALAT-i tõusu risk glekapreviiri ja pibrentasviiri plasmakontsentratsioonide märkimisväärse suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).
RETROVIIRUSVASTASED RAVIMID		
<i>Proteaasi inhibiitorid:</i> EVOTAZ'i ei ole soovitatav kasutada kombinatsioonis teiste proteaasi inhibiitoritega, sest koosmanustamisel saavutatav proteaasi inhibiitori ekspositsioon ei pruugi olla piisav.		
indinaviir	Indinaviir on seotud UGT inhibeerimisest tingitud kaudse (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemiaga.	EVOTAZ'i samaaegne kasutamine koos indinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
<i>Nukleosiidsed/nukleotiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i>		
lamivudiin 150 mg kaks korda ööpäevas + zidovudiin 300 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviiriga koosmanustamisel ei täheldatud olulist mõju lamivudiini ja zidovudiini kontsentratsioonile.	Arvestades neid andmeid ning kuna kobitsistaat ei mõjuta arvatavasti oluliselt NRTIde farmakokineetikat, ei tohiks ka EVOTAZ'iga koosmanustamine muuta oluliselt nende samaaegselt manustatavate ravimite ekspositsiooni.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
didanosiin (puhverdatud tabletid) 200 mg/stavudiin 40 mg, mõlemad üksikannusena (atasanaviiri 400 mg ühekordne annus)	atasanaviir, manustatud samaaegselt koos ddI+d4T (tühja kõhuga) atasanaviiri AUC ↓87% (↓92% ↓79%) atasanaviiri C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) atasanaviiri C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%) atasanaviir, manustatud 1 tund pärast ddI+d4T (tühja kõhuga) atasanaviiri AUC ↔3% (↓36% ↑67%) atasanaviiri C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) atasanaviiri C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%) Atasanaviiri kontsentratsioon vähenes oluliselt manustamisel koos didanosiini (puhverdatud tabletid) ja stavudiiniga. Koostoime mehhanismiks on atasanaviiri lahustuvuse vähenemine seoses pH väärtuse suurenemisega didanosiini puhverdatud tablettides sisalduva hapet neutraliseeriva komponendi toimet. Olulist mõju didanosiini ja stavudiini kontsentratsioonile ei täheldatud.	Didanosiini tuleb võtta tühja kõhuga 2 tundi pärast koos toiduga võetud EVOTAZ'i. EVOTAZ'i kasutamine koos stavudiiniga ei muuda arvatavasti oluliselt stavudiini ekspositsiooni.
didanosiini (gastroresistentsed kapslid) 400 mg ühekordne annus (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	didanosiin (koos toiduga) didanosiini AUC ↓34% (↓40% ↓26%) didanosiini C_{max} ↓36% (↓45% ↓26%) didanosiini C_{min} ↑13% (↓9% ↑41%) Manustamisel koos didanosiini gastroresistentse kapsliga ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile, kuid manustamine koos toiduga vähendas didanosiini kontsentratsiooni.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
tenofoviirdisoproksiilfumaraat (tenofoviir DF) 300 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas) 300 mg tenofoviirdisoproksiilfumaraati vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile.	atasanaviiri AUC ↓25% (↓30% ↓19%) atasanaviiri C_{max} ↓21% (↓27% ↓14%) atasanaviiri C_{min} ↓40% (↓48% ↓32%) tenofoviir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C_{max}: ↑14% (↑8% ↑20%) C_{min}: ↑22% (↑15% ↑30%) Tenofoviir DF ja kobitsistaadi koosmanustamisel on oodata tenofoviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist. tenofoviir: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55% Atasanaviiri ja tenofoviir DF koostoime mehhanism ei ole teada.	Tenofoviir DF toimetel võivad väheneda atasanaviiri AUC ja C_{min}. Tenofoviir DF koosmanustamisel on soovitatav EVOTAZ'i ja tenofoviir DF 300 mg manustamine koos toiduga. Atasanaviiri toimetel suureneb tenofoviiri kontsentratsioon. Suuremad kontsentratsioonid võivad potentseerida tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, kaasa arvatud neerutalitluse häireid. Tenofoviirdisoproksiili saavaid patsiente tuleb jälgida sellega seotud kõrvaltoimete suhtes.
tenofoviiralafenamiid 10 mg üks kord ööpäevas/emtritsitabiin 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas)	tenofoviiralafenamiid AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C_{max} ↑80% (↑48% ↑118%) tenofoviir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C_{max} ↑216% (↑200% ↑233%) C_{min} ↑273% (↑254% ↑293%) kobitsistaat: AUC ↑5% (↑0% ↑9%) C_{max} ↑4% (↑8% ↑0%) C_{min} ↑35% (↑21% ↑51%) Tenofoviiralafenamiidi ja kobitsistaadi koosmanustamisel on oodata tenofoviiralafenamiidi ja tenofoviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist. atasanaviir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C_{max} ↑2% (↑4% ↑2%) C_{min} ↑18% (↑6% ↑31%)	Tenofoviiralafenamiid/emtritsitabiini ja EVOTAZ'i koosmanustamisel on tenofoviiralafenamiid/emtritsitabiini soovitatav annus 10/200 mg üks kord ööpäevas.
tenofoviiralafenamiid 10 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas)		HBV infektsiooni raviks ei ole soovitatav EVOTAZ'i ja 25 mg tenofoviiralafenamiidi samaaegselt manustada.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>		
efavirens 600 mg üks kord ööpäevas (atazanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	atazanaviir atazanaviiri AUC ↓74% (↓78% ↓68%) atazanaviiri C _{max} ↓59% (↓77% ↓49%) atazanaviiri C _{min} ↓93% (↓95% ↓90%)	EVOTAZ'i ja efavirensi koosmanustamine ei ole soovitatav. Efavirensi toimel väheneb atazanaviiri kontsentratsioon ja arvatavasti väheneb kobitsistaadi plasmakontsentratsioon. See võib viia EVOTAZ'i terapeutilise toime kadumise ja resistentsuse tekkimiseni atazanaviiri suhtes (vt lõik 4.4).
efavirensi 600 mg ühekordne annus (kobitsistaat 150 mg üks kord ööpäevas)	efavirens: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C _{max} : ↓13% (↓20% ↓6%) C _{min} : kindlaks määramata Koostoime mehhanism efavirensi ja atazanaviiri või efavirensi ja kobitsistaadi vahel on CYP3A4 indutseerimine efavirensi poolt.	
etraviriin	Etraviriini ja EVOTAZ'i koosmanustamisel on oodata atazanaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine etraviriini poolt.	EVOTAZ'i ei soovitata kasutada koos etraviriiniga, sest see võib viia terapeutilise toime kadumise ja resistentsuse tekkimiseni atazanaviiri suhtes.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
nevirapiin 200 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas) HIV-infektsiooniga patsientidel läbi viidud uuring	nevirapiini AUC ↑25% (↑17% ↑34%) nevirapiini C _{max} ↑17% (↑9% ↑25%) nevirapiini C _{min} ↑32% (↑22% ↑43%) atasanaviiri AUC ↓42% (↓52% ↓29%) atasanaviiri C _{max} ↓28% (↓40% ↓14%) atasanaviiri C _{min} ↓72% (↓80% ↓60%) Nevirapiini ja kobitsistaadi koosmanustamisel on oodata kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist, samal ajal kui nevirapiini plasmakontsentratsioon võib suureneda. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine nevirapiini poolt ning CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i ja nevirapiini koosmanustamine ei ole soovitatav ning võib viia EVOTAZ'i terapeutilise toime kadumise ja resistentsuse tekkimiseni atasanaviiri suhtes. Nevirapiini ja EVOTAZ'i koosmanustamisel on oodata nevirapiini plasmakontsentratsiooni suurenemist, mille tagajärjel võib suureneda nevirapiiniga seotud toksilisuse risk (vt lõik 4.4).
rilpiviriin	EVOTAZ'i toimel on oodata rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine.	EVOTAZ'i ja rilpiviriini koosmanustamisel ei ole vaja annuseid kohandada, sest rilpiviriini kontsentratsiooni oodatavat suurenemist ei loeta kliiniliselt oluliseks.
<i>Integraasi inhibiitorid</i>		
dolutegraviir	EVOTAZ'i samaaegsel manustamisel on oodata dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni suurenemist. Dolutegraviir ei tohiks muuta EVOTAZ'i farmakokineetikat. Koostoime mehhanism on UGT1A1 inhibeerimine atasanaviiri poolt.	EVOTAZ'i ja dolutegraviiri võib kasutada ilma annuseid kohandamata.
raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg)	raltegraviiri AUC ↑72% raltegraviiri C _{max} ↑53% raltegraviiri C _{12h} ↑95% Mehhanism on UGT1A1 inhibeerimine atasanaviiri poolt.	Koos EVOTAZ'iga manustamisel ei ole vaja muuta raltegraviiri annust.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>CCR5 antagonistid</i>		
maravirok	Maravirok on CYP3A substraat ja koos tugevate CYP3A inhibiitoritega manustamisel selle plasmakontsentratsioon suureneb. Maravirok ei tohiks mõjutada atasanaviiri ja kobitsistaadi kontsentratsioone. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Maraviroki ja EVOTAZ'i koosmanustamisel peab maravirokki manustama annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Täpsema teabe saamiseks tutvuge maraviroki ravimi omaduste kokkuvõttega.
ANTIBIOOTIKUMID		
klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	klaritromütsiini AUC ↑94% (↑75% ↑116%) klaritromütsiini C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) klaritromütsiini C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH klaritromütsiin 14-OH klaritromütsiini AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH klaritromütsiini C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH klaritromütsiini C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%) atasanaviiri AUC ↑28% (↑16% ↑43%) atasanaviiri C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) atasanaviiri C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%) Klaritromütsiini toime võib suureneda atasanaviiri ja kobitsistaadi kontsentratsioon. Koos EVOTAZ'iga manustamisel on oodata klaritromütsiini ekspositsiooni suurenemist. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või kobitsistaadi ning klaritromütsiini poolt.	Kaaluda tuleb teiste antibiootikumide kasutamist.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
DIABEEDIRAVIMID		
metformiin	Kobitsistaat inhibeerib pöörduvalt MATE1 ning koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suureneda metformiini kontsentratsioon.	Soovitav on EVOTAZ'i saavaid patsiente hoolikalt jälgida ja metformiini annust kohandada.
SEENTEVASTASED RAVIMID		
ketokonasool 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ei täheldatud olulist mõju atasanaviiri kontsentratsioonile.	Vajalik on ettevaatus. EVOTAZ'i ja ketokonasooli või itrakonasooli koosmanustamise kohta spetsiifilised annustamissoovitused puuduvad. Kui koosmanustamine on vajalik, ei tohi ketokonasooli või itrakonasooli ööpäevane annus ületada 200 mg.
itrakonasool	Sarnaselt ketokonasooliga on itrakonasool CYP3A4 tugev inhibiitor ja substraat. Ketokonasooli või itrakonasooli manustamisel koos EVOTAZ'iga võib suurenda ketokonasooli, itrakonasooli ja/või kobitsistaadi kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri, kobitsistaadi ja ketokonasooli või itrakonasooli poolt.	
vorikonasool	Toimed on teadmata	Vorikonasooli ei tohi manustada koos EVOTAZ'iga, välja arvatud juhul, kui kasu/riski suhte hindamisel osutub vorikonasooli kasutamine otstarbekaks (vt lõik 4.4). EVOTAZ'i samaaegsel manustamisel võib vajalikuks osutuda kliiniline jälgimine.
flukonasool 200 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg ja ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas)	Atasanaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine koos flukonasooliga ei mõjutanud oluliselt atasanaviiri ja flukonasooli kontsentratsioone. Koos kobitsistaadiga manustamisel võib suureneda flukonasooli kontsentratsioon.	EVOTAZ'iga koosmanustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
PODAGRAVASTASED RAVIMID		
kolhitsiin	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurene da kolhitsiini plasmakontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei tohi EVOTAZ'i koos kolhitsiiniga manustada. Kolhitsiini soovitav annustamine, kui seda kasutatakse koos EVOTAZ'iga neeru- või maksakahjustuse ta patsientidel:
MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID		
rifabutiin 150 mg kaks korda nädalas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas)	rifabutiini AUC ↑48% (↑19% ↑84%)* rifabutiini C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%)* rifabutiini C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%)* 25-O-desatsetüülrifabutiini AUC ↑990% (↑714% ↑1361%)* 25-O-desatsetüülrifabutiini C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%)* 25-O-desatsetüülrifabutiini C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%)* *Võrreldes ainult rifabutiiniga 150 mg üks kord ööpäevas. Kogu rifabutiini ja 25-O-desatsetüül-rifabutiini AUC ↑119% (↑78% ↑169%).	EVOTAZ'i ja rifabutiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui kombinatsioon on vajalik, on rifabutiini soovitatavaks annuseks 150 mg 3 korda nädalas kindlatel nädalapäevadel (näiteks esmaspäeval, kolmapäeval, reedel). Rifabutiini ekspositsiooni arvatava suurenemise tõttu on vaja patsiente hoolikamalt jälgida rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, kaasa arvatud neutropeenia ja uveidi suhtes. Edasine rifabutiini annuse vähendamine kuni annuseni 150 mg kaks korda nädalas kindlatel nädalapäevadel on soovitatav, kui patsient ei talu annust 150 mg 3 korda nädalas. Tuleb silmas pidada, et annus 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni, mistõttu kaasneb rifamütsiiniresistentsuse tekke ja ravi ebaõnnestumise risk. Lähtuda tuleb tuberkuloosi ravi ametlikest juhistest HIV-infektsiooniga patsientidel.
rifabutiin 150 mg ülepäeviti / elvitegraviir 150 mg üks kord ööpäevas / kobitsistaat 150 mg üks kord ööpäevas	kobitsistaat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66% rifabutiin: AUC: ↔8% C_{max}: ↔9% C_{min}: ↔6% 25-O-desatsetüülrifabutiin: AUC: ↑525% C_{max}: ↑384% C_{min}: ↑394% Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas)	Rifampitsiin on tugev CYP3A4 indutseerija ja põhjustab atasanaviiri AUC vähenemist 72% võrra, mille tulemusena võib tekkida viroloogilise ravivastuse kadumine ja resistentsus. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine rifampitsiini poolt.	Rifampitsiini toimele väheneb oluliselt atasanaviiri plasmakontsentratsioon, mis võib viia EVOTAZ'i terapeutilise toime kadumiseni ja resistentsuse tekkimiseni atasanaviiri suhtes. Rifampitsiini ja EVOTAZ'i kombineeritud kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
MAOHAPPE SEKRETSIOONI VÄHENDAVALD RAVIMID		
<i>H₂-retseptori antagonistid</i>		
Ilma tenofoviirita		
famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg/ ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas) HIV-infektsiooniga patsientidel	atasanaviiri AUC ↓18% (↓25% ↑1%) atasanaviiri C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) atasanaviiri C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	Patsientidel, kes tenofoviiri ei kasuta , tuleb EVOTAZ'i üks kord ööpäevas koos toiduga manustada samaaegselt ja/või vähemalt 10 tundi pärast H ₂ -retseptori antagonistide annuse manustamist. H ₂ -retseptori antagonistide annus ei tohi ületada annust, mis on võrreldav famotidiini annusega 20 mg kaks korda ööpäevas.
Koos tenofoviir DF 300 mg üks kord ööpäevas		
famotidiin 20 mg kaks korda ööpäevas (atasanaviir 300 mg / ritonaviir 100 mg / tenofoviir DF 300 mg üks kord ööpäevas, samaaegne manustamine)	atasanaviiri AUC ↓10% (↓18% ↓2%) atasanaviiri C _{max} ↓9% (↓16% ↓1%) atasanaviiri C _{min} ↓19% (↓31% ↓6%) Koostoime mehhanism on atasanaviiri vähenenud lahustuvus maosisese pH suurenemise tõttu H ₂ -blokaatorite toimele.	Patsientidel, kes kasutavad tenofoviir DF , ei ole soovitatav manustada EVOTAZ'i koos H ₂ -retseptori antagonistiga.
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 400 mg üks kord ööpäevas, 2 tundi pärast omeprasooli)	atasanaviiri AUC ↓94% (↓95% ↓93%) atasanaviiri C _{max} ↓96% (↓96% ↓95%) atasanaviiri C _{min} ↓95% (↓97% ↓93%)	EVOTAZ'i ja prootonpumba inhibiitorite koosmanustamine ei ole soovitatav.
omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas, 2 tundi pärast omeprasooli)	atasanaviiri AUC ↓76% (↓78% ↓73%) atasanaviiri C _{max} ↓72% (↓76% ↓68%) atasanaviiri C _{min} ↓78% (↓81% ↓74%)	

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas enne lõunat (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas pärast lõunat, 12 tundi pärast omeprasooli)	atasanaviiri AUC ↓42% (↓66% ↓25%) atasanaviiri C_{max} ↓39% (↓64% ↓19%) atasanaviiri C_{min} ↓46% (↓59% ↓29%) Koostoime mehhanism on atasanaviiri vähenenud lahustuvus maosisese pH suurenemise tõttu prootonpumba inhibiitorite toimet.	
<i>Antatsiidid</i>		
antatsiidid ja puhvreid sisaldavad ravimid	Atasanaviiri vähenenud plasmakontsentratsioon võib olla tingitud mao sisu pH suurenemisest, kui samaaegselt EVOTAZ'iga manustatakse antatsiide, sealhulgas puhvreid sisaldavaid ravimeid.	EVOTAZ'i tuleb manustada 2 tundi enne või 1 tund pärast antatsiide või puhvreid sisaldavaid ravimeid.
ALFA-1-ADRENORETSEPTORITE ANTAGONISTID		
alfusosiin	Alfusosiini kontsentratsiooni võimalik suurenemine, mis võib põhjustada hüpotensiooni. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i kasutamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
ANTIKOAGULANDID		
dabigatraan	EVOTAZ'iga koosmanustamisel võib dabigatraani plasmakontsentratsioon tõusta sarnaselt nagu teiste tugevate P-gp inhibiitorite korral. Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i kasutamine koos dabigatraaniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
varfariin	EVOTAZ'i samaaegsel manustamisel võib suurenda varfariini plasmakontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i samaaegsel manustamisel võib tekkida tõsine ja/või eluohtlik verejooks varfariini ekspositsiooni suurenemise tõttu ja seda ei ole uuritud. Soovitatakse rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) jälgimine.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
apiksabaan edoksabaan rivaroksabaan	EVOTAZ'iga koos manustamisel võib DOAC-ide plasmakontsentratsioon tõusta, mille tagajärjel võib suureneda verejooksu risk. Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja/või P-gp inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	Apiksabaani, edoksabaani või rivaroksabaani koosmanustamine EVOTAZ'iga ei ole soovitatav.
ANTIAGREGANDID		
tikagreloor	EVOTAZ'i ja tikagreloori koos manustamisel võib suureneda antiagregandi kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i ja tikagreloori samaaegne manustamine on vastunäidustatud. Soovitatav on kasutada teisi antiagregante, mida ei mõjuta CYP inhibeerimine või indutseerimine (nt prasugreel) (vt lõik 4.3).
klopidogreel	EVOTAZ'i ja klopidogreeli koos manustamine võib põhjustada klopidogreeli trombotsüütide agregatsiooni vastase toime vähenemist. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i ja klopidogreeli samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Soovitatav on kasutada teisi antiagregante, mida ei mõjuta CYP inhibeerimine või indutseerimine (nt prasugreel).
prasugreel	Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või kobitsistaadi poolt. Eeldatavalt on trombotsüütide agregatsiooni vastane toime piisav.	Prasugreeli annust ei ole vaja kohandada.
EPILEPSIAVASTASED RAVIMID		
karbamasepiin fenobarbitaal fenütoiin	Nende epilepsiavastaste ravimite toimel on oodata atasanaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Koostoime mehhanism on CYP3A indutseerimine epilepsiavastase ravimi poolt.	EVOTAZ'i ja nende epilepsiavastaste ravimite samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
ANTIHIISTAMIINID		
astemisool terfenadiin	EVOTAZ'i ei tohi kasutada kombinatsioonis ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja millel on kitsas terapeutiline indeks.	EVOTAZ'i ning astemisooli ja terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
KASVAJAVASTASED RAVIMID JA IMMUNOSUPRESSANDID		
<i>Kasvajavastased ravimid</i>		
irinotekaani	Atasanaviir inhibeerib UGT-d ja võib mõjutada irinotekaani metabolismi, mille tagajärjel suureneb irinotekaani toksilisus.	EVOTAZ'i kasutamisel koos irinotekaani tuleb patsienti hoolikalt jälgida irinotekaani seotud kõrvaltoimete suhtes.
dasatiniib nilotiniib vinblastiin vinkristiin	EVOTAZ'iga koosmanustamisel võib nende ravimite kontsentratsioon suurened. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib nende ravimite kontsentratsioon suurened, mille tagajärjel on võimalik antud vähivastaste ravimitega tavaliselt seotud kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemine.
apalutamiid	Atasanaviiri ja kobitsistaadi plasmakontsentratsioonide võimalik oluline vähenemine, mis võib põhjustada viroloogilise ravivastuse vähenemise EVOTAZ'i suhtes ja võimaliku resistentsuse atasanaviiri või teiste proteaasi inhibiitorite suhtes. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi poolt.	EVOTAZ'i kasutamine koos apalutamiidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
enkorafeniib ivosideniib	EVOTAZ'i viroloogilise ravivastuse võimalik kadumine, resistentsuse teke, tõsiste kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise risk. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine enkorafeniibi või ivosideniibi poolt.	EVOTAZ'i kasutamine koos enkorafeniibi või ivosideniibiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Immunosupressandid</i>		
tsüklosporiin takroliimus siroliimus	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurened nende immunosupressantide kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i samaaegsel manustamisel on soovitatav sagedamini jälgida immunosupressantide terapeutilist kontsentratsiooni.
ANTIPSÜHHOOTIKUMID		
pimosiid kvetiapiin lurasidoon	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurened nende ravimite kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Pimosiidi, kvetiapiini või lurasidooni ja EVOTAZ'i kombineeritud kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
KARDIOVASKULAARSED RAVIMID		
<i>Antiarütmikumid</i>		
disopüramiid flekainiid meksiletiin propafenoon	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurened nende antiarütmikumide kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'iga koosmanustamine võib põhjustada tõsiseid ja/või eluohtlikke kõrvaltoimeid. Nende ravimite kasutamisel koos EVOTAZ'iga peab olema ettevaatlik ja soovitatav on nende terapeutilise kontsentratsiooni jälgimine.
amiodaroon dronedaroon kinidiin süsteemne lidokaiin	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurened nende antiarütmikumide kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Amiodaroonil, dronedaroonil, kinidiinil ja süsteemsel lidokaiinil on kitsas terapeutiline laius ja need on vastunäidustatud CYP3A võimaliku inhibeerimise tõttu EVOTAZ'i toimet (vt lõik 4.3).
digoksiin (0,5 mg ühekordne annus) / kobitsistaat (150 mg korduvad annused)	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurened digoksiini plasmakontsentratsioon. digoksiin: AUC: ↔ C_{max}: ↑41% C_{min}: kindlaks määramata Koostoime mehhanism on P-gp inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	Koos kobitsistaadiga manustamisel suureneb digoksiini maksimaalne kontsentratsioon. EVOTAZ'i samaaegsel kasutamisel tuleb tiitrida digoksiini annust ja jälgida digoksiini kontsentratsioone. Alguses tuleb määrata digoksiini väikseim annus.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Antihüpertensiivsed ravimid</i>		
metoprolool timolool	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurenda beetablokaatorite kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP2D6 inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i samaaegsel manustamisel on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajalikuks võib osutuda beetablokaatori annuse vähendamine.
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
bepridiil	EVOTAZ'i ei tohi kasutada kombinatsioonis ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ning millel on kitsas terapeutiline indeks.	Kasutamine koos bepridiiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
diltiaseem 180 mg üks kord ööpäevas (ataseanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	diltiaseemi AUC ↑125% (↑109% ↑141%) diltiaseemi C_{max} ↑98% (↑78% ↑119%) diltiaseemi C_{min} ↑142% (↑114% ↑173%) desatsetüüldiltiaseemi AUC ↑165% (↑145% ↑187%) desatsetüüldiltiaseemi C_{max} ↑172% (↑144% ↑203%) desatsetüüldiltiaseemi C_{min} ↑121% (↑102% ↑142%) Olulist toimet ataseanaviiri kontsentratsioonile ei täheldatud. Võrreldes ainult ataseanaviiri kasutamisega esines PR-intervalli maksimumi suurenemine. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine ataseanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	EVOTAZ'i komponendi ataseanaviiri kasutamisel koos diltiaseemiga suureneb diltiaseemi ja metaboliidi desatsetüüldiltiaseemi ekspositsioon. Kaaluda tuleks diltiaseemi annuse esialgset vähendamist 50% võrra ja soovitatav on EKG monitooring.
amlodipiin felodipiin nikardipiin nifedipiin verapamiil	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurenda nende kaltsiumikanali blokaatorite kontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine ataseanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Vajalik on ettevaatus. Kaaluda tuleks kaltsiumikanali blokaatorite annuse tiitrimist. Soovitatav on EKG monitooring. Nende ravimite kasutamisel koos EVOTAZ'iga on soovitatav terapeutilise toime ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
<i>Endoteliinireseptori antagonistid</i>		
bosentaan	Bosentaani ja kobitsistaadi koosmanustamine võib viia kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine bosentaani poolt.	Kobitsistaadi plasmakontsentratsiooni languse tagajärjel võib väheneda atasanaviiri plasmakontsentratsioon, mis võib viia terapeutilise toime kadumise ja resistentsuse kujunemiseni. Koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
gonadotropiini vabastava hormooni antagonisti retseptor (GnRH) elagoliks	↓ atasanaviir ↓ kobitsistaat ↑ elagoliks Koostoime mehhanism on elagoliksi ekspositsiooni eeldatav suurenemine CYP3A4 inhibeermise korral atasanaviiri ja/või kobitsistaadi poolt.	Atasanaviiri ja/või kobitsistaadi plasmakontsentratsioon võib väheneda, kui elagoliksi manustatakse koos EVOTAZ'iga. Elagoliksi 200 mg kaks korda ööpäevas ja EVOTAZ'i samaaegne kasutamine rohkem kui 1 kuu jooksul ei ole soovitatav kõrvaltoimete, nagu luukao ja maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemise võimaliku riski tõttu. Piirata elagoliksi 150 mg üks kord ööpäevas samaaegset kasutamist koos EVOTAZ'iga 6 kuuni. Lisaks tuleb jälgida viroloogilist ravivastust seoses atasanaviiri/kobitsistaadi ekspositsiooni võimaliku vähenemisega.
KORTIKOSTEROIDID		
deksametasoon ja teised kortikosteroidid, mis metaboliseeruvad CYP3A kaudu	Manustamine koos deksametasooni ja teiste kortikosteroididega (kõik manustamisteed), mis indutseerivad CYP3A-d, võib viia EVOTAZ'i ravitoime kadumise ja resistentsuse tekkeni atasanaviiri vastu. Koostoime mehhanism on CYP3A4 indutseerimine deksametasooni ning CYP3A4 inhibeermine atasanaviiri ja/või kobitsistaadi poolt.	Manustamine koos CYP3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroididega, eriti pikaajalisel kasutamisel, võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni tekke riski. Tuleb kaaluda, kas ravist saadav võimalik kasu ületab kortikosteroidide süsteemsete toimete riski. Manustamisel koos kutaanselt manustatavate CYP3A4 inhibitsiooni suhtes tundlike kortikosteroididega tuleb lugeda kortikosteroidi ravimi omaduste kokkuvõttest selle süsteemset imendumist suurendavate tervise seisundite ja kasutuse kohta.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
Peamiselt CYP3A poolt metaboliseeritavad kortikosteroidid (sh betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon).	Koostoimeid EVOTAZ'i ühegi koostisainega ei ole uuritud. Samaaegsel manustamisel koos EVOTAZ'iga võib nende ravimite plasmakontsentratsioon suurendada, põhjustades seerumi kortisoolisisalduse vähenemist.	EVOTAZ'i ja CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroidide (sh flutikasoonpropionaat või teised inhaleeritavad kortikosteroidid) samaaegne kasutamine võib suurendada kortikosteroidide süsteemsete toimete, sealhulgas Cushingi sündroomi ja neerupealiste supressiooni, tekkeriski. Samaaegne manustamine CYP3A poolt metaboliseeritavate kortikosteroididega ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu patsiendile ületab ravimi kasutamisega seotud riskid. Nende ravimite kooskasutamise korral peab patsiente jälgima kortikosteroidide süsteemsete toimete suhtes. Eriti pikaajalise kasutamise puhul tuleb kaaluda teiste kortikosteroidide kasutamist, mille metabolism sõltub vähem CYP3A-st, nagu beklometasoon intranasaalseks ja inhalatsioonidena kasutamiseks.
kinaasi inhibiitorid fostamatiniib	↑R406, fostamatiniibi aktiivne metaboliit Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja/või kobitsistaadi poolt.	Fostamatiniibi kasutamine koos EVOTAZ'iga võib suurendada R406, fostamatiniibi aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsiooni. Jälgida R406 ekspositsiooni toksilisust, mis põhjustab annusega seotud kõrvaltoimeid, nagu hepatotoksilisust ja neutropeeniat. Vajalik võib olla fostamatiniibi annuse vähendamine.
ANTIDEPRESSANDID		
<i>Muud antidepressandid:</i>		
trasodoon	Koos EVOTAZ'iga kasutamisel võib suurendada trasodooni plasmakontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Trasodooni ja EVOTAZ'i kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult ning kaaluda tuleks trasodooni väiksema annuse kasutamist.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
EREKTSIOONIHÄIRED		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
sildenafil tadalafil vardenafiil avanafiil	Sildenafil, tadalafil ja vardenafiil metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu. Samaaegsel kasutamisel koos EVOTAZ'iga võib suureneda PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sageda võivad PDE5-ga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas hüpotensioon, nägemise muutused ja priapism. Selle koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Patsiente tuleb teavitada nende võimalike kõrvaltoimete tekkest, kui PDE5 inhibiitoreid kasutatakse erektsioonihäirete raviks koos EVOTAZ'iga (vt lõik 4.4). Kui neid PDE5 inhibiitoreid kasutatakse erektsioonihäirete raviks ning samaaegselt kasutatakse EVOTAZ'i, on soovitatav sildenafili manustada ettevaatlikult vähendatud annuses 25 mg iga 48 tunni järel; tadalafilit tuleb manustada ettevaatlikult vähendatud annuses 10 mg iga 72 tunni järel; vardenafiili tuleb manustada ettevaatlikult vähendatud annuses mitte üle 2,5 mg iga 72 tunni järel. Intensiivistada tuleb jälgimist kõrvaltoimete suhtes. Avanafiili ja EVOTAZ'i kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Vt ka PULMONAALNE ATERIAALNE HÜPERTENSIOON selles tabelis täiendava informatsiooni saamiseks EVOTAZ'i ja sildenafili samaaegse kasutamise kohta.
TAIMSED PREPARAADID		
Liht-naistepuna <i>(Hypericum perforatum)</i>	Liht-naistepuna kasutamine koos EVOTAZ'iga võib põhjustada kobitsistaadi ja atasanaviiri plasmataseme olulist vähenemist. Selle põhjuseks võib olla CYP3A4 induktsioon. Esineb terapeutilise toime kadumise ja atasanaviiri suhtes resistentsuse kujunemise oht (vt lõik 4.3).	EVOTAZ'i kasutamine koos liht-naistepuna sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
HORMONAALSED KONTRATSEPTIIDID		
progestiin/östrogeen	Etünnüülöstradioli ja noretindrooni kontsentratsioonid suurenevad, kui neid aineid sisaldavat kombineeritud suukaudset rasestumisvastast preparaati manustatakse koos atasanaviiriga. Koostoime mehhanism on metabolismi inhibeerimine atasanaviiri poolt. EVOTAZ'i samaaegse manustamise mõju progestiinile ja östrogeenile on teadmata.	EVOTAZ'i ja hormonaalsete kontratseptiivide koosmanustamist tuleb vältida. Soovitav on alternatiivse (mittehormonaalse) usaldusväärse rasestumisvastase meetodi kasutamine.
drospirenoon/etünnüülöstradiol 3 mg/0,02 mg ühekordne annus (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas ja kobitsistaat 150 mg üks kord ööpäevas)	drospirenooni AUC: ↑ 130% drospirenooni C _{max} : ↔ drospirenooni C _{min} : Ei ole arvutatud etünnüülöstradioli AUC: ↔ etünnüülöstradioli C _{max} : ↔ etünnüülöstradioli C _{min} : Ei ole arvutatud	Pärast drospirenooni/etünnüülöstradioli manustamist koos atasanaviiri/kobitsistaadiga suureneb drospirenooni plasmakontsentratsioon. Kui drospirenooni/etünnüülöstradioli manustatakse koos atasanaviiri/kobitsistaadiga, on soovitatav kliiniline jälgimine võimaliku hüperkaleemia tõttu.
VERE LIPIIDISISALDUST MUUTVAD AINED		
lomitapiid	Lomitapiidi koosmanustamist ühegi EVOTAZ'i komponendiga pole uuritud. Lomitapiidi metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning manustamine koos EVOTAZ'iga võib põhjustada lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Lomitapiidi plasmakontsentratsiooni suurenemisega võib kaasneda oluline transaminaaside tõus ning hepatoksilisuse risk. EVOTAZ'i kasutamine koos lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid</i>		
simvastatiin lovastatiin	Simvastatiini ja lovastatiini metabolism on väga CYP3A4 sõltuv ning manustamine koos EVOTAZ'iga võib põhjustada nende kontsentratsiooni suurenemist.	Simvastatiini või lovastatiini samaaegne kasutamine koos EVOTAZ'iga on vastunäidustatud müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi tekkeriski suurenemise tõttu (vt lõik 4.3).
atorvastatiini 10 mg ühekordne annus (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas)	atorvastatiini AUC: ↑ 822% atorvastatiini C _{max} : ↑ 1785% atorvastatiini C _{min} : Ei ole arvutatud atasanaviiri AUC ↓5% atasanaviiri C _{max} ↓7% atasanaviiri C _{min} ↓10%	Atasanaviiri/kobitsistaadiga koos manustamisel atorvastatiini plasmakontsentratsioon suureneb. Atorvastatiini samaaegne kasutamine koos EVOTAZ'iga ei ole soovitatav.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
pravastatiin fluvastatiin pitavastatiin	Kuigi uuringud puuduvad, võib koos proteaasi inhibiitoritega kasutamisel suurenedav pravastatiini või fluvastatiini ekspositsioon. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP3A4 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu. Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurenedav pitavastatiini plasmakontsentratsioon.	Vajalik on ettevaatus.
rosuvastatiin (10 mg ühekordne annus) (atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas)	rosuvastatiini AUC: ↑ 242% rosuvastatiini C _{max} : ↑ 958% rosuvastatiini C _{min} : Ei ole arvatud atasanaviiri AUC: ↔ atasanaviiri C _{max} : ↔ atasanaviiri C _{min} : ↑ 6%	Atasanaviiri/kobitsistaadiga koos manustamisel rosuvastatiini plasmakontsentratsioon suureneb. Kui koos manustamine on vajalik, ei tohi ületada rosuvastatiini ööpäevast annust 10 mg ja soovitatav on ohutust (nt müopaatia) kliiniliselt jälgida.
INHALEERITAVAD BEETA-AGONISTID		
salmeterool	Kasutamisel koos EVOTAZ'iga võib suurenedav salmeterooli kontsentratsioon ja sagedased võivad salmeterooliga seotud kõrvaltoimed. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine atasanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Salmeterooli kasutamine koos EVOTAZ'iga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
TUNGALTERA ALKALOIDID		
dihüdroergotamiin ergometriin ergotamiin metüülergusonoviin	EVOTAZ'i ei tohi kasutada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja millel on kitsas terapeutiline indeks.	EVOTAZ'i ja nende tungaltera alkaloidide kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
NEUROLEPTIKUMID		
perfenasiin risperidoon tioridasiin	Neuroleptikumide ja EVOTAZ'i kooskasutamisel võib suurenedav neuroleptikumide plasmakontsentratsioon. Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja/või CYP2D6 inhibeerimine atasanaviiri ja/või kobitsistaadi poolt.	Kasutamisel koos EVOTAZ'iga võib olla vaja vähendada CYP3A või CYP2D6 kaudu metaboliseeruvate neuroleptikumide annust.

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
OPIOIDID		
buprenorfiin, üks kord ööpäevas, püsiv säilitusannus (ataseanaviir 300 mg üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas)	buprenorfiini AUC ↑67% buprenorfiini C_{max} ↑37% buprenorfiini C_{min} ↑69% norbuprenorfiini AUC ↑105% norbuprenorfiini C_{max} ↑61% norbuprenorfiini C_{min} ↑101% Koostoime mehhanism on CYP3A4 ja UGT1A1 inhibeerimine ataseanaviiri poolt. Ei mõjutanud oluliselt ataseanaviiri kontsentratsiooni.	Samaaegne kasutamine eeldab sedatsiooni ja kognitiivse funktsiooni kliinilist jälgimist. Vajalik võib olla buprenorfiini annuse vähendamine.
buprenorfiin/naloksoon kombinatsioonis kobitsistaadiga	buprenorfiini AUC: ↑35% buprenorfiini C_{max}: ↔66% buprenorfiini C_{min}: ↑66% naloksooni AUC: ↓28% naloksooni C_{max}: ↓28% Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	
metadoon, püsiv säilitusannus (ataseanaviir 400 mg üks kord ööpäevas)	Ataseanaviiri samaaegsel manustamisel ei täheldatud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile. Arvestades et kobitsistaadi puhul ei ole ilmnenud olulist mõju metadooni kontsentratsioonile, ei ole oodata koostoimet metadooni manustamisel koos EVOTAZ'iga.	Metadooni manustamisel koos EVOTAZ'iga ei ole annuse kohandamine vajalik.
PULMONAALNE ARTERIAALNE HÜPERTENSIOON		
<i>PDE5 inhibiitorid</i>		
sildenafil	Kasutamisel koos EVOTAZ'iga võib suurened PDE5 inhibiitori kontsentratsioon ja sageda võivad PDE5-ga seotud kõrvaltoimed. Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine ataseanaviiri ja kobitsistaadi poolt.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks kasutatava sildenafili ohutut ja efektiivset annust ei ole kindlaks tehtud, kui seda kasutatakse koos EVOTAZ'iga. Sildenafil, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravimid vastavalt terapeutilisele rühmale	Koostoime	Soovitused seoses koosmanustamisega
RAHUSTID/UINUTID		
midasolaam triasolaam	Midasolaam ja triasolaam metaboliseeruvad ulatuslikult CYP3A4 kaudu. Manustamine koos EVOTAZ'iga võib põhjustada nende bensodiasepiinide kontsentratsiooni ulatuslikku suurenemist. Teiste CYP3A4 inhibiitorite puhul saadud andmete põhjal võib midasolaami suukaudsel manustamisel oodata midasolaami oluliselt suuremat plasmakontsentratsiooni. Midasolaami samaaegsel parenteraalsel manustamisel koos proteaasi inhibiitoritega esines midasolaami plasmataseme 3...4-kordne suurenemine.	EVOTAZ'i ei tohi kasutada koos triasolaami või suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samal ajal kui EVOTAZ'i ja parenteraalse midasolaami kasutamisel peab olema ettevaatlik. Kui EVOTAZ'i manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, peab see toimuma intensiivravi palatis või tingimustes, kus on võimalik hoolikas kliiniline jälgimine ning tagatud on meditsiiniline abi hingamishäirete ja/või pikaajalise sedatsiooni korral. Kaaluda tuleks midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui üks midasolaami annus.
buspiroon klorasepaat diasepaam estasolaam flurasepaam zolpideem	Koos EVOTAZ'iga manustamisel võib suurened nende rahustite/uinutite kontsentratsioon Koostoime mehhanism on CYP3A4 inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	Nende rahustite/uinutite annus võib vajada vähendamist ja soovitatav on kontsentratsiooni jälgimine.
SEEDETRAKTI MOTOORIKAT SOODUSTAVAD AINED		
tsisapriid	EVOTAZ'i ei tohi kasutada koos ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid ja millel on kitsas terapeutiline indeks.	EVOTAZ'i ja tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

EVOTAZ'i ei soovitata raseduse ajal kasutada ning rasedatel patsientidel ei tohi ravi alustada; soovitatav on kasutada alternatiivset raviskeemi (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Põhjuseks on oluliselt madalam kobitsistaadi ekspositsioon ning sellest tulenevalt koosmanustatud retroviirusvastaste ravimite, sealhulgas atasanaviiri, madalam ekspositsioon raseduse teisel ja kolmandal trimestril võrreldes sünnitusjärgse ajaga.

Loomkatsed EVOTAZ'iga ei ole piisavad reproduktsioonitoksilisuse hindamiseks (vt lõik 5.3).

Imetamine

EVOTAZ'i toimeainet atasanaviiri on leitud inimese rinnapiimast. Ei ole teada, kas kobitsistaat/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima, kuid loomkatsed on näidanud kobitsistaadi/metaboliitide eritumist piima. Nii HIV ülekandumise ohu kui tõsiste kõrvaltoimete tekkevõimaluse tõttu rinnapiima saaval lapsel ei tohi naine EVOTAZ'i saamise ajal last rinnaga toita.

Fertiilsus

EVOTAZ'i toimet fertiilsusele ei ole inimestel uuritud. Mittekliinilises fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus rottidel muutis atasanaviir indlemistsükli, mõjutamata paaritumist ja fertiilsust (vt lõik 5.3). Puuduvad inimestelt saadud andmed kobitsistaadi toime kohta fertiilsusele. Loomkatsed ei näita kobitsistaadi kahjulikku toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EVOTAZ'il mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Atasanaviiri ja kobitsistaati sisaldavate raviskeemide kasutamise järgselt võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

EVOTAZ'i üldised ohutusandmed põhinevad atasanaviiriga ning kobitsistaadi või ritonaviiriga võimendatud atasanaviiriga läbi viidud kliinilistest uuringutest saadud andmetel ja turuletulekujärgsetel andmetel.

Kuna EVOTAZ sisaldab atasanaviiri ja kobitsistaati, võivad tekkida kumbagi üksikkomponendiga seotud kõrvaltoimed.

III faasi kliinilises uuringus (GS-US-216-0114) olid kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri rühmas kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed seotud bilirubiinisalduse suurenemisega (vt tabel 2).

Kahes kontrollitud kliinilises uuringus, kus patsiendid said ainult atasanaviiri (400 mg üks kord ööpäevas) või ritonaviiriga (100 mg üks kord ööpäevas) võimendatud atasanaviiri (300 mg üks kord ööpäevas), olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed iiveldus, kõhulahtisus ja ikterus. Enamikel juhtudel teatati ikterusest paari päeva kuni paari kuu jooksul pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgselt on HIV infektsiooniga patsientidel, keda raviti atasanaviiriga, koos ritonaviiriga või ilma, teatatud kroonilisest neeruhaigusest (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2: Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
aeg-ajalt	ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Sage	söögiisu suurenemine
aeg-ajalt	kehakaalu vähenemine, kehakaalu suurenemine, isutus
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	unetus, ebatavalised unenäod
aeg-ajalt	depressioon, unehäired, desorientatsioon, ärevus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	peavalu, pearinglus, unisus, maitsehäire
aeg-ajalt	perifeerne neuropaatia, minestus, amneesia
<i>Silma kahjustused</i>	
väga sage	silmade kollasus
<i>Südame häired</i>	
aeg-ajalt	<i>torsades de pointes</i> ^a
Harv	QTc-intervalli pikenemine ^a , tursed, südamepekslemine
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
aeg-ajalt	hüpertensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
aeg-ajalt	hingeldus
<i>Seedetrakti häired</i>	
väga sage	iiveldus
Sage	oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu, meteorism, kõhupuhitus, suukuivus
aeg-ajalt	pankreatiit, gastriit, aftoosne stomatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
väga sage	ikterus
Sage	hüperbilirubineemia
aeg-ajalt	hepatiit, kolelitiaas ^a , kolestaas ^a
Harv	hepatosplenomegaalia, koletsüstiit ^a
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage	lööve
aeg-ajalt	sügelus, multiformne erüteem ^{a,b} , toksilised nahalööbed ^{a,b} , eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööbe (DRESS) sündroom ^{a,b} , angioödeem ^a , urtikaaria, alopeetsia
Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom ^{a,b} , vesivilliline lööve, ekseem, vasodilatsioon
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	
aeg-ajalt	lihaskramplikus, lihaskatarrakt, liigesvalu
Harv	müopaatia
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
aeg-ajalt	nefrolitiaas ^a , hematuuria, proteiinuuria, pollakisuuria, interstitsiaalne nefriit, krooniline neeruhaigus ^a
Harv	neeruvalu

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
aeg-ajalt	günekomiastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	väsimus
aeg-ajalt	palavik, asteenia, rindkerevalu, halb enesetunne
Harv	kõnnaku häired

^a Need kõrvaltoimed tuvastati turuletulekujärgse seire käigus, kuid esinemissagedused saadi statistilise arvutuse teel, mis põhines randomiseeritud kontrollitud ja teistes kliinilistes uuringutes atasanaviiri (koos ritonaviiriga või ilma) saanud patsientide koguarvul (n = 2321).

^b Lisateabe saamiseks vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom ja autoimmuunhaigused

Raskekujulise immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. On täheldatud ka autoimmuunhaigusi (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), kuid aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmnedagi ravi alustamistest mitmeid kuid hiljem (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega kasutanud kombineeritud retroviirusvastast ravi. Osteonekroosi esinemissagedus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Lööve ja sellega seotud sündroomid

Lööve on tavaliselt kerge kuni mõõdukas makulopapuloosne nahalööve, mis tekib atasanaviirravi esimese kolme nädala jooksul.

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), multiformse erüteemi, toksiliste nahalöövete ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega kulgeva ravimlööbe (DRESS) sündroomi tekkest atasanaviiri kasutanud patsientidel (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

On näidatud, et EVOTAZ'i komponent kobitsistaat vähendab hinnangulist kreatiniini kliirensit kreatiniini tubulaarse sekretsiooni inhibeerimise tõttu. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine võrreldes ravieelse väärtusega üksnes kobitsistaadi inhibeeriva toime tõttu ei ületa üldjuhul 0,4 mg/dl.

Uuringus GS-US-216-0114 tekkis hinnangulise kreatiniini kliirensi vähenemine kobitsistaatravi alguses ning seejärel stabiliseerus. Cockcrofti-Gaulti meetodil arvatud hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) keskmine ($\pm$ SD) muutus pärast 144 ravinädalat oli $-15,1 \pm 16,5$ ml/min kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviir DF fikseeritud annuste kombinatsiooni rühmas ning $-8,0 \pm 16,8$ ml/min ritonaviiriga võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviir DF fikseeritud annuste kombinatsiooni rühmas.

Toimed maksale

Uuringus GS-US-216-0114 esines 144 ravinädala jooksul sageli hüperbilirubineemiat ($> 1 \times$ ULN): 97,7% kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviir DF fikseeritud annuste kombinatsiooni rühmas ja 97,4% ritonaviiriga võimendatud atasanaviiri pluss emtritsitabiini ja tenofoviir DF fikseeritud annuste kombinatsiooni rühmas. Samas tekkis üldbilirubiini tõus $> 2 \times$ ULN

suuremal protsendil patsientidest kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri rühmas kui ritonaviiriga võimendatud atasanaviiri rühmas (88,0% versus 80,9%). Uuringuravi katkestamise sagedus bilirubiiniga seotud kõrvaltoimete tõttu oli väike ja sarnane mõlemas rühmas (4,9% kobitsistaadiga võimendatud rühmas ja 4,0% ritonaviiriga võimendatud rühmas). Alaniinaminotransferaasi või aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine $> 3 \times \text{ULN}$ registreeriti 12,8%-l isikutest kobitsistaadiga võimendatud rühmas ja 9,0%-l ritonaviiriga võimendatud rühmas.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Atasanaviiri ja lisaks ühe või enama nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori kombineeritud ravi kõige sagedasem laboratoorne kõrvalekalle patsientidel oli üldbilirubiini tõus, mis peamiselt oli kaudne (konjugeerimata) bilirubiini tõus (87% raskusaste 1, 2, 3 või 4). 3. või 4. raskusastme üldbilirubiini tõusu täheldati 37%-l (6% raskusaste 4). Varem ravi saanud patsientidest, keda raviti 300 mg atasanaviiriga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestuse mediaaniga 95 nädalat, esines 53%-l 3.–4. raskusastme üldbilirubiini tõus. Varem ravi mittesaanud patsientidest, keda raviti 300 mg atasanaviiriga üks kord ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas kestuse mediaaniga 96 nädalat, esines 48%-l 3.–4. raskusastme üldbilirubiini tõus (vt lõik 4.4).

Atasanaviiri ja ühe või enama nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori kombineeritud ravi teised märkimisväärsed kliinilis-laboratoorsed kõrvalekalded (3. või 4. raskusaste) mis esinesid $\geq 2\%$ -l patsientides, olid järgnevad: kreatiinkinaasi tõus (7%), alaniinaminotransferaasi / seerumi glutamaatpüruvaadi transaminaasi (ALAT/SGPT) aktiivsuse suurenemine (5%), neutrofiilide arvu vähenemine (5%), aspartaaminotransferaasi / seerumi glutamaat-oksaloatsetaadi transaminaasi (ASAT/SGOT) aktiivsuse suurenemine (3%) ja lipaasisalduse suurenemine (3%).

Samaaegne 3.–4. raskusastme ALAT/ASAT ja 3.–4. raskusastme üldbilirubiini tõus esines kahel protsendil atasanaviiriga ravitud patsientidest.

Lapsed

Lapsed alates 3 kuu vanusest kuni < 12 aasta vanuseni

Kliinilistes uuringutes raviti 3 kuu kuni alla 18 aasta vanuseid lapsi atasanaviiriga keskmiselt 115 nädalat. Ohutusprofiil oli nendes uuringutes üldiselt võrreldav täiskasvanutel täheldatuga. Lastel teatati esimese astme (23%) ja teise astme (1%) asümptomaatilise atrioventrikulaarblokaadist. Kõige sagedamini kirjeldatud laboratoorne kõrvalekalle atasanaviiri saanud lastel oli üldbilirubiini tõus ($\geq 2,6$ korda ULN, 3.–4. raskusaste), mida esines 45% patsientidest.

Lapsed vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga üle 35 kg

Avatud kliinilises uuringus (GS-US-216-0128) hinnati koos kobitsistaadi pluss kahe NRTIga manustatud atasanaviiri ohutust 48 nädala jooksul HIV-1 infektsiooniga viroloogilise supressiooni saavutanud lastel vanuses 12...< 18 aastat (N = 14). Selles uuringus oli atasanaviiri ja kobitsistaadi ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

Muud patsientide erirühmad

Kaasneva B- ja/või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

Kaasneva B-või C-hepatiidi infektsiooniga patsientidel esines ravieelset maksa transaminaaside tõusu sagedamini kui ilma kroonilise viirushepatiidita patsientidel. Nende ja viirushepatiidita patsientide vahel ei täheldatud erinevusi bilirubiinisalduse tõusu esinemissageduses. Kaasneva infektsiooniga patsientidel ravi käigus ilmnenu hepatiidi või transaminaaside tõusu sagedus oli võrreldav atasanaviiri sisaldanud ja võrdluseks olnud raviskeemi vahel (vt lõik 4.4).

Kaasneva kroonilise B- või C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsiendid

Uuringus GS-US-216-0114 oli 3,6% patsientidest positiivsed B-hepatiidi viiruse pinnaantigeeni suhtes ja 5,3% olid seropositiivsed C-hepatiidi viiruse suhtes. Üldiselt oli maksafunktsiooni oluliste häiretega patsientidel normist erinev transaminaaside (ASAT või ALAT) algtase, samaaegne krooniline või äge

B- või C-hepatiidi infektsioon, samaaegne hepatotoksiliste ravimite (nt. isoniatsiid) kasutamine või anamneesis alkoholism või alkoholi liigtarvitamine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

EVOTAZ'i ägeda üleannustamise kohta inimestel on andmeid piiratud hulgal.

EVOTAZ'i üleannustamise korral spetsiifilist antidooti ei ole. EVOTAZ'i üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida toksilisuse nähtude suhtes. Ravi peab sisaldama üldtoetavaid meetmeid, kaasa arvatud eluliste näitajate ja EKG ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Kuna atasanaviir ja kobitsistaat metaboliseeruvad ulatuslikult maksas ja seonduvad suurel määral valkudega, ei ole dialüüs tõenäoliselt efektiivne selle ravimpreparaadi märkimisväärsel eemaldamisel organismist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks.
ATC-kood: J05AR15

Toimemehhanism

EVOTAZ on viirusevastase ravimi atasanaviiri ja farmakokineetilise toime võimendaja kobitsistaadi fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioon.

Atasanaviir

Atasanaviir on asa-peptiidne HIV-1 proteaasi inhibiitor (PI). Atasanaviir inhibeerib selektiivselt viiruse Gag-Pol proteiinide viirusespetsiifilist töötlemist HIV-1 infitseeritud rakkudes, takistades sel viisil küpsete virionide moodustumist ja teiste rakkude nakatumist.

Kobitsistaat

Kobitsistaat on selektiivne mehhanismipõhine CYP3A alatüübi tsütokroom P450 inhibiitor. CYP3A-vahendatud metabolismi inhibeerimine kobitsistaadi poolt suurendab CYP3A substraatide (sh atasanaviiri) süsteemset ekspositsiooni, kui biosaadavus on piiratud ja poolväärtusaeg lühenenud CYP3A-sõltuva metabolismi tõttu.

Viirusevastane toime *in vitro*

Atasanaviir

Atasanaviiril on HIV-1 (sh kõigi testitud alatüüpide) ja HIV-2 vastane toime rakukultuuris.

Kobitsistaat

Kobitsistaadil ei ole viirusevastast toimet.

Farmakodünaamilised toimed

Kobitsistaadi toime atasanaviiri farmakokineetikale

EVOTAZ'i retroviirusvastane toime on tingitud atasanaviir-komponendist. Kobitsistaadi toimet atasanaviiri farmakokineetika võimendajana on demonstreeritud farmakineetilistes uuringutes. Nendes uuringutes oli 150 mg kobitsistaadiga võimendatud 300 mg atasanaviiri ekspositsioon vastavuses

100 mg ritonaviiriga võimendamisel täheldatuga. EVOTAZ on bioekvivalentne samaaegselt eraldi preparaatidena üks kord ööpäevas manustatud 300 mg atasanaviiri ja 150 mg kobitsistaadi kombinatsiooniga (vt lõik 5.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem ravi mittesaanud HIV-1 infektsiooniga patsiendid

Atasanaviiri koos kobitsistaadiga kasutamise ohutust ja efektiivsust HIV-1 infektsiooniga patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus GS-US-216-0114 varem ravi mitte saanud HIV-1 infektsiooniga patsientidel, kellel oli ravieelne hinnanguline kreatiniini kliirens üle 70 ml/min (n = 692).

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas 300 mg atasanaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas või 300 mg atasanaviiri koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos fikseeritud taustaravimiga, mis koosnes 300 mg tenofoviir DF ja 200 mg emtritsitabiinist, mida manustati fikseeritud annuseid sisaldava tabletina. Randomiseerimine stratifitseeriti HIV-1 RNA sisalduse järgi ($\leq 100\,000$ koopiat/ml või $> 100\,000$ koopiat/ml). Viroloogilist ravivastust hinnati mõlemas ravirühmas ja viroloogilist ravivastust defineeriti kui mittemääratava viiruskoormuse (< 50 HIV-1 RNA koopiat/ml) saavutamist. Viirused olid ravieelselt teadaolevalt tundlikud atasanaviiri, emtritsitabiini ja tenofoviir DF suhtes.

Demograafilised ja ravieelsed tunnused olid sarnased nii atasanaviir koos kobitsistaadiga kui ka atasanaviir koos ritonaviiriga rühmas. Patsientide vanuse mediaan oli 36 aastat (vahemik: 19...70). Ravieelne plasma HIV-1 RNA mediaan oli 4.81 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 3.21...6.44). Ravieelne CD4+ rakkude arvu mediaan oli 352 rakku/mm³ (vahemik: 1...1455) ja 16,9% oli CD4+ rakkude arv ≤ 200 rakku/mm³. Viiruskoormusega $> 100\,000$ koopiat/ml oli ravi alguses 39,7% patsientidest. Uuringu GS-US-216-0114 ravitulemused 48. nädalal ja 144. nädalal on toodud tabelis 3.

Tabel 3: Randomiseeritud ravi viroloogilised tulemusnäitajad uuringus GS-US-216-0114 48.^a ja 144.^b nädalal

	Nädal 48		Nädal 144	
	Atasanaviir koos kobitsistaadiga ^f (n = 344)	Atasanaviir koos ritonaviiriga ^f (n = 348)	Atasanaviir koos kobitsistaadiga ^f (n = 344)	Atasanaviir koos ritonaviiriga ^f (n = 348)
Ravi viroloogiline õnnestumine HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	85%	87%	72%	74%
Ravierinevus	-2,2% (95% CI = 7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI = 8,7%, 4,5%)	
Ravi viroloogiline ebaõnnestumine^c	6%	4%	8%	5%
Puuduvad viroloogilised andmed 48. või 144. nädala ajavahemiku kohta	9%	9%	20%	21%
Uuringuravimi võtmine katkestatud kõrvaltoime või surma tõttu ^d	6%	7%	11%	11%

	Nädal 48		Nädal 144	
	Atasanaviir koos kobitsistaadiga ^f (n = 344)	Atasanaviir koos ritonaviiriga ^f (n = 348)	Atasanaviir koos kobitsistaadiga ^f (n = 344)	Atasanaviir koos ritonaviiriga ^f (n = 348)
Uuringuravimi võtmine katkestatud muudel põhjustel ja viimane määratud HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ^e	3%	2%	8%	10%
Puuduvad andmed vastava ajavahemiku kohta, kuid saab uuringuravimit	0%	0%	< 1%	< 1%

^a 48. nädala ajavahemik on 309. päevast kuni 378. päevani (kaasa arvatud)

^b 144. nädala ajavahemik on 967. päevast kuni 1050. päevani (kaasa arvatud)

^c Hõlmab isikuid, kellel oli ≥ 50 koopiat/ml 48. või 144. nädala ajavahemiku jooksul, efektiivsuse puudumise või kadumise tõttu enneaegselt katkestanud isikuid ning isikuid, kes katkestasid muudel põhjustel kui kõrvaltoime, surm või efektiivsuse puudumine või kadumine ning kellel katkestamise ajal oli viiruse hulk ≥ 50 koopiat/ml.

^d Hõlmab patsiente, kes katkestasid kõrvaltoime või surma tõttu mis tahes ajahetkel alates 1. päevast kuni vastava ajavahemikuni, kui selle tagajärjel ei saadud ravieelseid viroloogilisi andmeid nimetatud ajavahemiku jooksul.

^e Hõlmab isikuid, kes katkestasid muudel põhjustel kui kõrvaltoime, surm või efektiivsuse puudumine või kadumine, nt nõusoleku tagasivõtmine, järelkontrolli katkemine.

^f Pluss foonravi 200 mg emtritsitabiini ja 300 mg tenofoviir DF fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsioonina

Atasanaviir koos kobitsistaadiga ning emtritsitabiini ja tenofoviir DF fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsiooniga oli HIV-1 RNA taseme < 50 koopiat/ml saavutamisel samaväärne võrreldes atasanaviiri ja ritonaviiri ning emtritsitabiini ja tenofoviir DF fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsiooniga.

Uuringus GS-US-216-0114 oli CD4+ rakkude arvu keskmine suurenemine võrreldes ravieelsega 48. ja 144. nädalal vastavalt 213 ja 310 rakku/mm³ kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri saanud patsientidel ning 219 ja 332 rakku/mm³ ritonaviiriga võimendatud atasanaviiri saanud patsientidel.

Resistentsus

EVOTAZ'i resistentsusprofiili määrab atasanaviir. Viirusvastase toime puudumise tõttu ei selekteeri kobitsistaat mitte ühtegi HIV resistentset mutatsiooni.

Atasanaviir

Kliinilistes uuringutes retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientidel keda raviti võimendamata atasanaviiriga, oli I50L asendus, mõnikord koos A71V muutusega, tõenduseks atasanaviiri resistentsuse asendusele. Resistentsuse tase atasanaviirile oli vahemikus 3.5...29-kordne ilma teiste PI-de fenotüübilise ristresistentsuseta. Täiendava informatsiooni saamiseks vaadake REYATAZ'i ravimi omaduste kokkuvõtet.

Atasanaviir koos kobitsistaadiga

Kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri resistentsuse tekke kohta on vähe andmeid.

Uuringus GS-US-216-0114 144 nädala jooksul 300 mg atasanaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga saanud patsientide ravi ebaõnnestumise analüüsis oli hinnatav genotüübiline andmestik nii ravieelsest kui ravi ebaõnnestumise isolaatidest kõigi 21 viroloogilise ebaõnnestumise kohta selles rühmas (6%, 21/344). Nendest 21 patsiendist tekkis kolmel emtritsitabiiniga seotud M184V resistentsuse asendus. Ühelgi patsiendil ei arenenud tenofoviiriga seotud resistentsuse asendust K65R või K70E või proteaasi inhibiitoritega seotud primaarset resistentsuse asendust. Atasanaviiri 300 mg koos 100 mg ritonaviiri saanute rühmas oli hinnatav genotüübi andmestik saadaval kõigi 19 viroloogilise ebaõnnestumise

kohta (5%, 19/348). Ühel patsiendil 19-st tekkis emtritsitabiiniga seotud resistentne asendus M184V, millega ei kaasnenud tenofoviiri või proteaasi inhibiitoritega seonduvaid resistentseid asendusi

Lapsed

Lapsed alates 3 kuu vanusest kuni < 12 aasta vanuseni või kehakaaluga alla 35 kg

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada EVOTAZ'iga läbi viidud uuringute tulemused HIV-1 infektsiooni ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Lapsed vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga üle 35 kg

Koos kobitsistaadiga manustatud atasanaviiri ohutust ja efektiivsust hinnati avatud II/III faasi uuringus GS-US-216-0128 HIV-1 infektsiooniga viroloogilise supressiooni saavutanud lastel vanuses 12...< 18 aastat, kellel oli hinnangulise kreatiniini kliirensi algväärtus ≥ 90 ml/min. Neliteist patsienti said atasanaviiri 300 mg üks kord ööpäevas koos kobitsistaadiga 150 mg üks kord ööpäevas, mida manustati lisaks kahte NRTId sisaldavale foonravile.

Patsientide vanuse mediaan oli 14 aastat (vahemik: 12...17); patsientide kehakaalu mediaan oli 52,7 kg (vahemik: 46,5...63,3); 71% olid meessoost; 57% olid asiaadid, 29% euroopiidse rassi esindajad ja 14% mustanahalised. 13 uuritava 14-st oli ravieelne plasma HIV-RNA < 50 koopiat/ml ja 1 uuritava oli plasma HIV-RNA = 50 koopiat/ml.

Atasanaviiri + kobitsistaadiga ravitud patsientidel oli ravieelne CD4+ rakkude arvu ja CD4+% mediaan vastavalt 770 rakku/mm³ (vahemik: 486...1765) ja 33% (vahemik: 23...45%). 48. nädalal püsis 93%-l patsientidest (13/14) HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml ning CD4+ rakkude arvu ja CD4+% muutuse mediaan võrreldes ravieelsega oli -60 rakku/mm³ ja -0,3%. Kolm patsienti 14-st olid sobivad resistentsusanalüüsiks: 1 patsiendil puudus resistentsus proteaasis või pöördtranskriptaasis ning 2 patsiendi kohta puudusid andmed analüüsi ebaõnnestumise tõttu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üks EVOTAZ'i tablett on bioekvivalentne ühe atasanaviiri kapsliga (300 mg) pluss ühe kobitsistaadi tabletiga (150 mg) pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist koos kerge einega tervetele isikutele (n = 62).

Järgnevalt on toodud atasanaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni või EVOTAZ'i üksikute komponentide farmakokineetilised omadused.

Imendumine

Uuringus, kus HIV-infektsiooniga isikuid (n = 22) juhendati võtma 300 mg atasanaviiri koos 150 mg kobitsistaadiga üks kord ööpäevas koos toiduga, olid atasanaviiri tasakaaluseisundi C_{max} , AUC_{tau} ja C_{tau} (keskmine $\pm$ SD) väärtused vastavalt $3,9 \pm 1,9$ µg/ml, $46,1 \pm 26,2$ µg•h/ml ja $0,80 \pm 0,72$ µg/ml. Kobitsistaadi tasakaaluseisundi C_{max} , AUC_{tau} ja C_{tau} (keskmine $\pm$ SD) väärtused olid vastavalt $1,5 \pm 0,5$ µg/ml, $11,1 \pm 4,5$ µg•h/ml ja $0,05 \pm 0,07$ µg/ml (n = 22).

Toidu mõju

EVOTAZ'i ühekordse annuse manustamine koos kerge einega (336 kcal, 5,1 g rasva, 9,3 g valku) viis atasanaviiri C_{max} -i 42% ja AUC 28% ning kobitsistaadi C_{max} -i 31% ja AUC 24% suurenemiseni võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. EVOTAZ'i ühekordse annuse manustamine koos rasvarikka einega (1038 kcal, 59 g rasva, 37 g valku) viis atasanaviiri C_{max} -i 14% vähenemiseni ilma atasanaviiri AUC või kobitsistaadi ekspositsiooni (C_{max} , AUC) väärtuste muutuseta võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga. 24-tunni atasanaviiri kontsentratsioon suurenes pärast suure rasvasisaldusega einet ligikaudu 23% aeglustunud imendumise tõttu; T_{max} -i mediaan suurenes 2,0 tunnilt 3,5 tunnini. Pärast rasvarikast einet vähenesid C_{max} ja AUC vastavalt 36% ja 25% võrrelduna kerge einega, sellele vaatamata oli atasanaviiri 24 tunni kontsentratsioon sarnane EVOTAZ'i kontsentratsioonile nii kerge eine kui ka rasvarikka eine järgselt. Biosaadavuse suurendamiseks tuleb EVOTAZ'i manustada koos toiduga.

Jaotumine

Atasanaviir

Kontsentratsioonivahemikus 100...10 000 ng/ml seondus atasanaviir ligikaudu 86% ulatuses inimese seerumi valkudega. Atasanaviir seondub nii alfa-1-happelise glükoproteiini (AAG) kui ka albumiiniga sarnases ulatuses (vastavalt 89% ja 86% 1000 ng/ml juures). Üks kord ööpäevas 400 mg atasanaviiri korduvate annuste manustamisel koos kerge einega 12 nädala kestel HIV-infektsiooniga patsientidele oli atasanaviir määratav ka tserebrospinaalvedelikus ja spermas.

Kobitsistaat

Kobitsistaat seondub inimese plasmavalkudega 97...98% ulatuses ja keskmine ravimi kontsentratsioonide suhe plasmas/veres oli 2.

Biotransformatsioon

Atasanaviir

Uuringud inimestel ja *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega on näidanud, et atasanaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 isosüümi vahendusel oksüdeeritud metaboliitideks. Metaboliidid erituvad seejärel sapiga kas vabade või glükuroniidmetaboliitidena. Täiendavad vähemolulised metaboolsed rajad on N-dealküülimine ja hüdroolüüs. Plasmas on kirjeldatud atasanaviiri kahte ebaolulist metaboliiti. Kumbki neist ei evi *in vitro* viirusevastast toimet.

Kobitsistaat

Kobitsistaat metaboliseerub CYP3A (peamine)- ja CYP2D6 (teisene)-vahendatud oksüdatsiooni teel ja ei läbi glükuronisatsiooni. Pärast [¹⁴C]-kobitsistaadi suukaudset manustamist moodustas muutumatu kobitsistaat 99% plasmas ringlevast radioaktiivsusest. Metaboliitide sisaldus uriinis ja roojas on väike ning need ei osale kobitsistaadi CYP3A inhibeerivas toimes.

Eritumine

Atasanaviir

Pärast 400 mg [¹⁴C]-atasanaviiri ühekordse annuse manustamist oli 79% ja 13% kogu radioaktiivsusest määratav vastavalt roojas ja uriinis. Muutumatul kujul ravimina eritus rooja ja uriiniga oli vastavalt 20% ja 7% manustatud annusest. Muutumatul kujul ravimi keskmine eritumine uriiniga oli 7% pärast 800 mg manustamist üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. HIV-infektsiooniga täiskasvanud patsientidel (n = 33, kombineeritud uuringud) oli atasanaviiri manustamisintervalli keskmine poolväärtusaeg tasakaaluseisundis 12 tundi pärast 300 mg manustamist ööpäevas koos 100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas koos kerge einega.

Kobitsistaat

Pärast [¹⁴C]-kobitsistaadi suukaudset manustamist oli 86% ja 8,2% annusest määratav vastavalt roojas ja uriinis. Kobitsistaadi manustamise järgne terminaalne plasma poolväärtusaja mediaan on ligikaudu 3...4 tundi.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Atasanaviir

Atasanaviiri farmakokineetika on mittelineaarne ning annusevahemikus 200...800 mg üks kord ööpäevas suurenevad AUC ja C_{max} väärtused rohkem kui proportsionaalselt annusega.

Kobitsistaat

Sarnaselt mehhanismipõhise CYP3A inhibiitoriga on kobitsistaadi ekspositsioon on mittelineaarne ja annusevahemikus 50...400 mg suurem kui proportsionaalne annusega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Atasanaviir

Tervetel uuritavatel eritub umbes 7% atasanaviiri manustatud annusest neerude kaudu muutumatul kujul. Farmakokineetilisi andmeid ei ole saadud atasanaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni manustamisel neerupuudulikkusega patsientidele. Atasanaviiri üks kord ööpäevas 400 mg korduvate annuste manustamist on uuritud raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ($n = 20$), kaasa arvatud hemodialüüsi saavatel patsientidel. Kuigi selles uuringus olid mõned piirangud (nt ei uuritud seondumata ravimi kontsentratsioone), ilmnes hemodialüüsi saavatel patsientidel atasanaviiri farmakokineetiliste näitajate vähenemine 30...50% võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Selle vähenemise mehhanism ei ole teada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kobitsistaat

Kobitsistaadi farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega (hinnanguline kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) ja HIV-1 infektsioonita isikutel. Kooskõlas kobitsistaadi vähese rennaalse kliirensiga ei esinenud raske neerukahjustusega ja tervete uuritavate võrdluses kobitsistaadi farmakokineetikas märkimisväärsed erinevusi.

Maksakahjustus

Atasanaviir

Atasanaviir metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksa kaudu. Maksakahjustuse mõju atasanaviiri farmakokineetikale selle manustamisel koos kobitsistaadiga ei ole uuritud. Maksafunktsiooni häirega patsientidel on atasanaviiri koos kobitsistaadiga manustatud oodata atasanaviiri kontsentratsiooni suurenemist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kobitsistaat

Kobitsistaat metaboliseerub ja elimineerub peamiselt maksa kaudu. Kobitsistaadi farmakokineetika uuring viidi läbi HIV-1 infektsioonita ja keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass B) isikutel. Keskmise maksakahjustusega ja tervete uuritavate võrdluses ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kobitsistaadi farmakokineetikas. Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' klass C) mõju kobitsistaadi farmakokineetikale ei ole uuritud.

Eakad patsiendid

Eakatel (65-aastastel ja vanematel) patsientidel ei ole uuritud atasanaviiri ja kobitsistaadi farmakokineetikat nende manustamisel üksinda või kombineeritult.

Lapsed

Lapsed alates 3 kuu vanusest kuni < 12 aasta vanuseni

Atasanaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooni farmakokineetika kohta 3 kuu kuni < 12 aasta vanustel lastel andmed puuduvad.

Lapsed vanuses 12...< 18 aastat ja kehakaaluga üle 35 kg

Uuringus GS-US-216-0128 kobitsistaadiga võimendatud atasanaviiri saanud 12...< 18-aastastel lastel olid atasanaviiri ja kobitsistaadi ekspositsiooni väärtused (AUC_{tau} , C_{max} ja C_{min}) suuremad (24...180%) kui täiskasvanutel; samas ei loeta neid muutusi kliiniliselt olulisteks, sest ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel sarnane.

Sugu

Atasanaviiri või kobitsistaadi farmakokineetikas ei ole tuvastatud soost tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Rass

Atasanaviiri või kobitsistaadi farmakokineetikas ei ole tuvastatud etnilisest kuuluvusest tingitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Atasanaviiri ja kobitsistaadi 3-kuulises kombineeritud suukaudse toksilisuse uuringus rottidel ei ilmnenud toksikoloogilisi koostoimeid, sest aditiivseid või sünergilisi toksilisi toimeid ei täheldatud. Võrreldes nende ravimite monoterapia puhul täheldatuga, võib kõik leiud omistada kas atasanaviirile või kobitsistaadile.

Ex vivo farmakoloogilises uuringus küülikutel puutus isoleeritud süda kokku atasanaviiri, kobitsistaadi või atasanaviiri ja kobitsistaadi kombinatsiooniga. Kumbki toimeaine kutsus esile toime vasaku vatsakese kontraktiilsusele ja PR-intervalli pikenemisele kontsentratsioonide puhul, mis olid vähemalt 35 korda suuremad inimesele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast vaba atasanaviiri ja kobitsistaadi maksimaalsest kontsentratsioonist. Toimeainete kombineeritud manustamise korral ei täheldatud selgeid aditiivseid või sünergilisi kardiovaskulaarseid toimeid atasanaviiri ja kobitsistaadi kontsentratsioonide puhul, mis olid vähemalt 2 korda suuremad inimesele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavast maksimaalsest kontsentratsioonist.

Järgmised andmed on saadud EVOTAZ'i koostisse kuuluvate üksikute toimeainete prekliinilistest ohutusuuringutest.

Atasanaviir

Hiirtel, rottidel ja koertel teostatud korduvtoksilisuse uuringutes piirdusid atasanaviiriga seotud leiud üldiselt maksaga ja avaldusid üldjuhul minimaalse kuni väheste seerumi bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemise, maksarakkude vakuolisatsiooni ja hüpertroofia ning ainult emastel hiirtel ka üksikute maksarakkude nekroosina. Maksamuutustega seotud annuste kasutamisel hiirtel (isastel), rottidel ja koertel ilmnenud atasanaviiri süsteemse ekspositsiooni väärtused olid vähemalt võrdsed inimestel 400 mg üks kord ööpäevas manustamisel saavutatud väärtustega. Atasanaviiri ekspositsioon, mis emastel hiirtel põhjustas üksikute maksarakkude nekroosi, oli 12-kordne võrreldes ekspositsiooniga, mis saavutatakse inimesel 400 mg üks kord ööpäevas manustamisel. Seerumi kolesterooli- ja glükoosisalduse minimaalne kuni vähene suurenemine esines rottidel, kuid mitte hiirtel ega koertel.

In vitro uuringutes inhibeeriti inimese kloonitud südamerakkude kaaliumikanaleid (hERG) 15% ulatuses atasanaviiri kontsentratsiooni (30 µM) juures, mis vastab 30-kordsele vaba ravimi maksimaalsele kontsentratsioonile inimesel. Uuringus küüliku Purkinje kiududega suurendas sarnane atasanaviiri kontsentratsioon toime võimalikku kestust (APD₉₀) 13% võrra. Elektrokardiograafilised muutused (siinusbradükardia, PR-intervalli pikenemine, QT-intervalli pikenemine ja QRS-kompleksi laienemine) esinesid ainult esialgses 2-nädalases suukaudse toksilisuse uuringus koertel. Järgnevatel 9-kuulistel toksilisuse uuringutes koertel ei täheldatud ravimiga seotud elektrokardiogrammi muutusi. Nende mittekliiniliste andmete kliiniline tähtsus on teadmata. Ravimi võimalikku mõju inimese südamele ei saa välistada (vt lõigud 4.4 ja 4.8). PR-intervalli pikenemise võimalusega tuleks arvestada üleannustamise korral (vt lõik 4.9).

Rottidel teostatud fertiilsuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringus muutis atasanaviir indlemistsükli, mõjutamata paaritumist või fertiilsust. Rottidel ja küülikutel ei täheldatud teratogeenset toimet ka emasloomale toksiliste annuste juures. Tiinetel küülikutel täheldati ulatuslikke mao- ja soolekahjustusi surnud või surevatel isenditel, kui otsustavas embrüo arengu uuringus manustati emasloomale maksimaalsest annusest 2 ja 4 korda suuremaid annuseid. Rottide pre- ja postnataalse arengu hindamisel tingis atasanaviir mööduva poegade kehakaalu alanemise emasloomale toksilise annuse manustamisel. Atasanaviiri süsteemne ekspositsioon emasloomale toksiliste annuste juures oli vähemalt võrdne või veidi kõrgem väärtustest, mis saavutatakse inimesele 400 mg manustamisel üks kord ööpäevas.

Atasanaviir ei avaldanud toimet Ames'i pöördmutatsiooni testis, kuid indutseeris *in vitro* kromosoomide aberratsioone nii metaboolse aktivatsiooni puudumise kui olemasolu korral. Atasanaviir ei indutseerinud rottidel *in vivo* mikrotoomade teket luuüdis, DNA kahjustust

duodeenumis (*comet* test) või kavandamata DNA parandusi maksas plasma ja koe kontsentratsioonide juures, mis ületasid *in vitro* klastogeenseid kontsentratsioone.

Hiirtel ja rottidel teostatud atasanaviiri pikaajalistes kartsinogeensuse uuringutes täheldati ainult emastel hiirtel healoomuliste maksaadenoomide sagenemist. Healoomuliste maksaadenoomide esinemissageduse suurenemine emastel hiirtel oli tõenäoliselt sekundaarne maksa tsütotoksilistele muutusele, mis avaldusid üksikute rakkude nekroosina ja mis arvatakse olevat mitteoluline inimestel saavutatava terapeutilise ekspositsiooni puhul. Rottidel ja isastel hiirtel ei ilmnenud tumorigeenide leide.

Atasanaviir suurendas veise sarvkesta hägusust *in vitro* silmaärrituse uuringus, mis näitab, et see võib otsese kokkupuute korral ärritada silma.

Kobitsistaat

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottide ja küülikutega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes ei täheldatud teratogeenseid toimeid. Rottidel kutsus emasloomale märkimisväärselt toksiline annus esile luustumise muutused loote lülisambas ja sternumi embrüonaalsetes segmentides.

Ex vivo uuringud küülikutel ja *in vivo* uuringud koertel näitavad, et kobitsistaadil on madal QT-intervalli pikendamist põhjustav potentsiaal ning see võib vähesel määral pikendada PR-intervalli ja vähendada vasaku vatsakese funktsiooni keskmiste kontsentratsioonide juures, mis on vähemalt 10 korda suuremad inimesel soovitatava 150 mg ööpäevase annuse kasutamisel saavutatavast plasmakontsentratsioonist.

Kobitsistaadi pikaajalises kartsinogeensuse uuringus rottidel ilmnes sellele liigile spetsiifiline tumorigeenne potentsiaal, mis ei oma inimeste puhul tähtsust. Pikaajalises kartsinogeensuse uuringus hiirtel kartsinogeenset potentsiaali ei ilmnenud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Naatriumtärklisglükolaat
Krospovidoon (E1202)
Steariinhape (E570)
Magneesiumstearaat (E470b)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Räni (E551)

Tableti kate

Hüpromelloos (hüdroksüpropüülmetüülselluloos, E464)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Triatsetiin (E1518)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgiga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel. Iga pudel sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti ja kuivatusainet silikageeli.

Saadaval on järgmised pakendi suurused: karp, mis sisaldab ühte pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja karp, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pudelit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1025/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.07.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27. märts 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusuanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST KARBIL JA PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

EVOTAZ 300 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
atasanaviir/kobitsistaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina) ja 150 mg kobitsistaati.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti.
90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pudelit).

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1025/001 30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/15/1025/002 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pudelit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

evotaz

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EVOTAZ 300 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid atasanaviir/kobitsistaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EVOTAZ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EVOTAZ'i võtmist
3. Kuidas EVOTAZ'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EVOTAZ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EVOTAZ ja milleks seda kasutatakse

EVOTAZ sisaldab kahte toimeainet:

- **atasanaviiri, mis on viiruste (täpsemalt retroviiruste) vastane ravim.** See kuulub *proteaasi inhibiitoriteks* nimetatud ravimite rühma. Need ravimid hoiavad inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni kontrolli all, pärssides HIV paljunemiseks vajaliku valgu produktsiooni. Need toimivad vähendades HIV hulka teie organismis ja tugevdavad seeläbi teie immuunsüsteemi. Sel viisil vähendab atasanaviir HIV-infektsiooniga seotud haiguste tekkeriski.
- **kobitsistaati, mis on farmakokineetika võimendaja ja aitab tugevdada atasanaviiri toimet.** Kobitsistaat ei ravi otseselt teie HIV-d, vaid suurendab atasanaviiri sisaldust veres. Kobitsistaat aeglustab atasanaviiri lagundamist, pikendades ravimi organismis püsimise aega.

EVOTAZ'i võib kasutada täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 35 kg), kes on nakatunud HIV-ga, viirusega, mis põhjustab omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDS). HIV infektsiooni kontrolli all hoidmiseks kasutatakse seda koos teiste HIV vastaste ravimitega. Arst selgitab teile, milline nendest kombinatsioonidest EVOTAZ'iga on teie jaoks parim.

2. Mida on vaja teada enne EVOTAZ'i võtmist

EVOTAZ'i ei tohi võtta

- **kui olete** atasanaviiri, kobitsistaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- **kui teil on keskmise raskusega või rasked maksaprobleemid**
- **kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:** vt ka „Muud ravimid ja EVOTAZ“
rifampitsiin (tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum)
 - karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (kasutatakse krambihoogude vältimiseks)
 - apalutamiid, enkorafeniib, ivosideniib (kasutatakse vähi raviks)
 - astemisool või terfenadiin (kasutatakse sageli allergiaähtude raviks, need ravimid võivad olla saadaval ka ilma retseptita); tsisapriid (kasutatakse maorefluksi raviks, mõnikord nimetatakse seda kõrvetisteks); pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks); amiodaroon, dronedaroon, kinidiin, lidokaiin (süstitav) või bepridiil (kasutatakse südamerütmi

korrigeerimiseks); ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, ergometriin ja metüülergonoviin (kasutatakse peavalu korral); ning alfososiin (kasutatakse eesnäärme suurenemise raviks)

- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks); lurasidoon (kasutatakse skisofreenia raviks)
- ravimid, mis sisaldavad liht-naistepuna (taimne ravim *Hypericum perforatum*)
- triasolaam ja suukaudne midasolaam (kasutatakse uinumise abistamiseks ja ärevuse leevendamiseks)
- simvastatiin, lovastatiin ja lomitapiid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse alandamiseks)
- avanafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks)
- kolhitsiin (podagra ravim), kui teil on neeru- ja/või maksatalitluse häired
- dabigatraan ja tikagreloor (kasutatakse trombide tekke ennetamiseks ja vähendamiseks)
- grasopreviiri sisaldavad ravimid, sealhulgas elbasviiri/grasopreviiri fikseeritud annuses kombinatsioon ja glekapreviiri/pibrentasviiri (mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks)

Ärge kasutage sildenafili koos EVOTAZ'iga, kui sildenafili kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks. Sildenafili kasutatakse ka erektsioonihäirete raviks. Teatage oma arstile, kui te kasutate sildenafili erektsioonihäirete raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõne inimese puhul on enne EVOTAZ'i võtmist või selle ajal vajalik eriline ettevaatus. Enne EVOTAZ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

EVOTAZ ei ravi teid HIV-nakkusest terveks. Teil võivad jätkuvalt avalduda infektsioonid või muud HIV-nakkusega seotud haigused.

Veenduge, et teie arst oleks teadlik:

- kui teil on probleeme maksaga
- kui teil tekivad nähud või sümptomid, mis viitavad sapikividele (valu paremas küljes). EVOTAZ'i koostisosa atasanaviiri kasutanud patsientidel on teatatud sapivivide esinemisest.
- kui teil on A- või B-hemofiilia. Võite täheldada suurenenud veritsust.
- kui teil on probleeme neerudega või vajate hemodialüüsi. EVOTAZ'i komponenti atasanaviiri kasutanud patsientidel on teatatud neerukivide esinemisest. Kui teil esinevad nähud või sümptomid, mis viitavad neerukivide tekkele (valu küljes, veri uriinis, valu urineerimisel), palun teatage sellest otsekohe oma arstile.
- kui te võtate raseduse vältimiseks suukaudsed rasestumisvastaseid tablette (**antibeebipille**). Kui te kasutate praegu raseduse vältimiseks suukaudseid rasestumisvastaseid tablette või rasestumisvastaseid plaastreid, peate kasutama täiendavat või erinevat rasestumisvastast vahendit (nt kondoomi).

Mõnel kauglearenenud HIV-infektsiooniga (AIDS) patsiendil, kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV-vastase ravi alustamist ilmned eelnevatest infektsioonidest tingitud põletikunähud. Arvatakse, et need sümptomid on tingitud organismi immuunvastuse paranemisest, võimaldades organismil võidelda infektsioonidega, mis võisid olla olemas ilma selgelt väljendunud sümptomiteta. Kui täheldate endal mis tahes põletikunähtusid, palun informeerige sellest otsekohe oma arsti. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad esineda ka autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi tervet kude), kui olete alustanud HIV-infektsiooni vastaste ravimite kasutamist. Autoimmuunhäired võivad avalduda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist. Kui te märkate endal mis tahes infektsiooninähtusid või muid sümptomeid, nagu lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning kehatüve poole liikuv nõrkus, südamepekslemine, värisemine või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saada vajalikku ravi.

Mõnel kombineeritud retroviirusvastast ravi saaval patsiendil areneb luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on luu verevarustuse kadu). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi kestus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrge kehamassi indeks. Osteonekroosi tunnused on liigesjäikus, -valud (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiskasvused. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, palun teavitage oma arsti.

EVOTAZ'i kasutanud patsientidel on esinenud hüperbilirubineemiat (vere bilirubiinisalduse suurenemine). Selle tunnuseks võib olla naha või silmavalgete kerge kollasus. Kui märkate mõnda neist sümptomitest, palun teavitage oma arsti.

EVOTAZ'i kasutataval patsientidel võivad tekkida tõsised nahalööbed, sh Stevensi-Johnsoni sündroom. Kui teil tekib lööve, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

EVOTAZ võib mõjutada seda, kui hästi teie neerud töötavad.

Palun teavitage oma arsti, kui täheldate muutusi südame rütmis (südame rütmihäireid).

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 12 aasta vanustele või vähem kui 35 kg kaaluvatele lastele, sest EVOTAZ'i kasutamist ei ole nendel patsientidel veel uuritud.

Muud ravimid ja EVOTAZ

EVOTAZ'i ei tohi võtta koos teatud ravimitega. Need on loetletud lõigu 2 alguses pealkirja all „Ärge võtke EVOTAZ'i“.

Ka teatud teisi ravimeid ei tohi kasutada samaaegselt koos EVOTAZ'iga või tuleb muuta nende manustamisviisi. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti tähtis on ära märkida järgmised ravimid:

- ritonaviiri või kobitsistaati (võimendavad ained) sisaldavad ravimid;
- muud HIV-nakkuse vastased ravimid (nt indinaviir, didanosiin, tenofoviirdisoproksiil, tenofoviiralafenamiid, efavirens, etraviriin, nevirapiin ja maravirok);
- sofosbuvir/velpatasviir/voksilapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks)
- sildenafil, vardenafiil ja tadalafil (mehed kasutavad neid ravimeid impotentsuse [erektsioonihäirete] raviks);
- kui te kasutate suukaudseid rasestumisvastaseid tablette (antibeebipille); Peate kasutama ka lisavahendit või teist tüüpi rasestumisvastast vahendit (nt kondoomi).
- mao happesusega seotud haiguste ("kõrvetised") ravimid (nt antatsiidid, H₂-blokaatorid nagu famotidiin ja protonpumba inhibiitorid nagu omeprasool);
- disopüramiid, flekainiid, meksiletiin, propafenoon, digoksiin, bosentaan, amlodipiin, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil, diltiaseem, metoprolol ja timolool (ravimid, mida kasutatakse vererõhu langetamiseks, südame löögisageduse aeglustamiseks või südamerütmi korrigeerimiseks);
- atorvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, pitavastatiin ja rosuvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- salmeterool (kasutatakse astma raviks);
- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus (ravimid, mis pärivad organismi immuunsüsteemi);
- teatud antibiootikumid (rifabutiin, klaritromütsiin);
- ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja flukonasool (seentevastased ravimid);
- metformiin (kasutatakse II tüüpi suhkurtõve raviks);
- varfariin, apiksabaan, edoksabaan, klopidoogreel ja rivaroksabaan (kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks);
- irinotekaan, dasatiniib, nilotiniib, vinblastiin ja vinkristiin (vähiravimid);
- trasodoon (kasutatakse depressiooni raviks);

- perfenasiin, risperidoon, tioridasiin, midasolaam (süstitav), buspiroon, klorasepaat, diasepaam, estasolaam, flurasepaam ja zolpideem (kasutatakse närvisüsteemi häirete raviks);
- buprenorfiin (kasutatakse opioidsõltuvuse ja valu raviks);
- elagoliks (kasutatakse endometrioosivalu vähendamiseks);
- fostamatiinib (kasutatakse täiskasvanutel trombotsüütide vähesuse korral).

Oluline on oma arstile rääkida, kui te võtate: kortikosteroide, sealhulgas deksametasoon, betametasoon, budesoniid, flutikasoon, mometasoon, prednisoon, triamtsinoloon. Neid ravimeid kasutatakse allergiate, astma, põletikuliste soolehaiguste, silmade, liigeste ja lihaste põletikuliste seisundite ja muude põletikuliste seisundite raviks. Kui teiste ravimite kasutamine ei ole võimalik, tohib neid ravimeid kasutada ainult pärast meditsiinilist hindamist ja arsti tähelepanelikul jälgimisel kortikosteroidide kõrvaltoimete suhtes.

Rasedus ja imetamine

EVOTAZ'i ei tohi raseduse ajal kasutada, sest raseduse ajal võib ravimi tase veres langeda ning olla HIV raviks ebapiisav. Teie arst võib määrata teile teistsugused ravimid, kui rasestute ravi ajal EVOTAZ'iga.

EVOTAZ'i toimeaine atasanaviir eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas kobitsistaat, EVOTAZ'i teine koostisosa eritub rinnapiima, kuid on näidatud, et see eritub loomade emapiima. EVOTAZ'i kasutamise ajal ei tohi imetada.

HIV-positiivsed naised ***ei tohi*** last rinnaga toita, sest HIV-nakkus võib lapsele rinnapiimaga edasi kanduda.

Kui te imetate või kavatsete imetada, ***pidage otsekohe nõu*** oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnel patsiendil on EVOTAZ'is sisalduvate toimeainete atasanaviiri või kobitsistaadi võtmise ajal tekkinud peeringlus. Kui teil tekib peeringlus või -pööritus, ärge juhtige autot ega käsitsege ühtegi tööriista või masinat ning võtke otsekohe ühendust oma arstiga.

3. Kuidas EVOTAZ'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Ainult sel juhul võite olla kindel, et ravimi toime on täielik ja et vähendate võimalust HIV viiruse resistentsuse tekkeks.

EVOTAZ'i soovitatav annus täiskasvanule ja noorukile (alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 35 kg) on üks tablett ööpäevas suu kaudu ja koos toiduga ning kombinatsioonis teiste HIV-vastaste ravimitega. Tabletid on halva maitsega, seetõttu, neelake tablett tervelt, ärge purustage ega närige tablette. See aitab tagada, et saate kogu annuse.

Kui te võtate EVOTAZ'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata rohkem EVOTAZ'i, kui teie arst on soovitanud, võtke nõu küsimiseks otsekohe ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse.

Kui te unustate EVOTAZ'i võtta

Kui te unustate EVOTAZ'i annuse võtmata 12 tunni jooksul, võtke see sisse kohe koos toiduga ja järgmine plaanipärane annus võtke tavalisel ajal. Kui te unustate annuse võtmata ja EVOTAZ'i ettenähtud manustamisajast on möödunud üle 12 tunni, jätke unustatud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust. Tähtis on mitte unustada EVOTAZ'i või teiste HIV-vastaste ravimite annuseid võtmata.

Kui te lõpetate EVOTAZ'i võtmise

Ärge lõpetage EVOTAZ'i võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Rääkige oma arstiga, kui märkate oma tervises midagi tavalisest erinevat.

EVOTAZ'i võtmise ajal võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- naha või silmavalgete muutumine kollakaks;
- iiveldus;

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- vere bilirubiinisalduse suurenemine;
- oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu või ebamugavustunne kõhus, kõhupuhitus või pingetunne kõhus, kõhugaasid;
- peavalu, pearinglus;
- äärmiselt tugev väsimus;
- söögiisu suurenemine, maitsetundlikkuse häire, suukuivus;
- unetus, ebataavalised unenäod, unisus;
- lööve;

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- eluohtlik südame rütmihäire (*torsade de pointes*);
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- maksapõletik;
- kõhunäärmepõletik, maopõletik;
- allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsides, teatud tüüpi valgevereliblede arvu suurenemine [eosinofiilia] ja/või lümfisõlmede suurenemine) (vt lõik 2);
- naha ja teiste kudede tugev turse, mis kõige sagedamini haarab huuled või silmad;
- minestus, kõrge vererõhk;
- valu rindkeres, üldine halb enesetunne, palavik;
- õhupuudus;
- neerukivide teke, neerupõletik, vere leid uriinis, valgusisaldus uriinis, sagenenud urineerimine, krooniline neeruhaigus (kui hästi teie neerud töötavad);
- sapikivid;
- lihaste kokkutõmbumine, liigesevalu, lihasvalu;
- rindade suurenemine meestel;
- depressioon, ärevus, unehäired;
- ebatavaline väsimus või nõrkus;
- söögiisu kaotus, kaalulangus, kaalutõus;
- desorientatsioon, mälukaotus;
- tuimus, nõrkus, surisemistunne või valu kätes ja jalgades;
- suuhaavandid ja külmavillid;
- sügelev lööve, ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine, sügelus;

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st)

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas tõsine nahalööve, kõrge kehatemperatuur ja lümfisõlmede suurenemine (Stevensi-Johnsoni sündroom, vt lõik 2);
- kiire või ebakorrapärane südametegevus (QTc-intervalli pikenemine);
- maksa ja põrna suurenemine;

- sapipõiepõletik;
- neeruvalu;
- tursed;
- nähtav vedeliku kogunemine naha alla, nahalööve, veresoonte laienemine;
- ebatavaline kõnnak;
- lihasvalu, -hellus või -nõrkus, mida ei põhjusta kehaline koormus

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiidide sisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EVOTAZ'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EVOTAZ sisaldab

- Toimeained on atasanaviir ja kobitsistaat. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg atasanaviiri (sulfaadina) ja 150 mg kobitsistaati.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum – mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumkroskarmelloos (E468), naatriumtärklisglükolaat, krospovidoon (E1202), steariinhape (E570), magneesiumstearaat (E470b), hüdroksüpropüültselluloos (E463), räni (E551)
Tableti kate – hüpromelloos (hüdroksüpropüülmetüültselluloos, E464), titaandioksiid (E171), talk (E553b), triatsetiin (E1518), punane raudoksiid (E172)

Kuidas EVOTAZ välja näeb ja pakendi sisu

EVOTAZ'i õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ovaalsed kaksikkumerad tabletid (ligikaudsed mõõtmed 19 mm x 10,4 mm), mille ühel küljel on pimetrukk „3641” ja mille teine külg on sile.

EVOTAZ'i õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval 30 tabletti sisaldavate pudelitena. Saadaval on järgmised pakendi suurused: karp, mis sisaldab ühte pudelit 30 õhukese polümeerikattega tabletiga ja karp, mis sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pudelit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.