

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

EVOTAZ 300 mg/150 filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur atazanavir súlfat sem samsvarar 300 mg atazanavir og 150 mg cobicistat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Bleik, sporöskjulaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla u.þ.b. 19 mm x 10,4 mm í þvermál með áletruninni „3641“ á annarri hliðinni og án áletrunar á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

EVOTAZ er ætlað í samsettri meðferð með öðrum andretrovíruslyfjum til meðferðar á HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri og a.m.k. 35 kg að þyngd) án þekktra stökkbreytinga tengdum ónæmi gegn atazanaviri (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu í meðferð á HIV sýkingu skal hefja meðferðina.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur EVOTAZ fyrir fullorðna og unglinga (12 ára og eldri og a.m.k. 35 kg að þyngd) er ein tafla einu sinni á dag til inntöku með mat (sjá kafla 5.2).

#### *Ráðleggingar ef skammtur gleymist*

Ef gleymist að taka EVOTAZ og innan við 12 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem skammturinn er venjulega tekinn á að ráðleggja sjúklingnum að taka ávísaðan EVOTAZ skammt með mat eins fljótt og hægt er. Ef meira en 12 klst. hafa liðið frá því að skammturinn er venjulega tekinn á ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Vegna mjög takmarkaðs brotthvarfs cobicistats og atazanavirs um nýru er ekki þörf á sérstökum varúðarráðstöfunum eða aðlögun skammta EVOTAZ hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með EVOTAZ hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun vegna hömlunar á nýrnapipluseytingu kreatíníns án þess að hafa áhrif á starfsemi æðahnoðra nýrna. Ekki á að hefja notkun EVOTAZ hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 70 ml/mín. ef það er gefið samhliða lyfi (t.d. emtricitabin, lamivudin, tenofovir disoproxil eða adefovir) sem krefst skammta aðlögunar með tilliti til kreatínínúthreinsunar (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar upplýsingar um lyfjahvörf varðandi notkun EVOTAZ hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi liggja fyrir.

Atazanavir og cobicistat umbrotna í lifur. Gæta skal varúðar við notkun atazanavirs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A). Hins vegar á ekki að nota atazanavir hjá sjúklingum með meðalskerta (Child-Pugh Class B) og verulega skerta (Child-Pugh Class C) lifrarstarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta cobicistats hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi. Cobicistat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og því er notkun ekki ráðlögð hjá þeim sjúklingum.

EVOTAZ á að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. EVOTAZ á ekki að nota hjá sjúklingum með meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

### *Börn*

#### *Börn frá fæðingu að 3 mánaða aldri*

Af öryggisástæðum á ekki að nota EVOTAZ hjá börnum yngri en 3 mánaða sérstaklega að teknu tilliti til hugsanlegrar hættu á gulufárstaugakvilla (kernicterus) í tengslum við atazanavir.

#### *Börn frá 3 mánaða til < 12 ára aldurs eða eru < 35 kg að þyngd*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 12 ára eða sem eru undir 35 kg að þyngd. Fyrirliggjandi upplýsingar eru í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja skammta.

#### *Meðganga og eftir fæðingu*

Meðferð með EVOTAZ á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir atazanaviri. Þess vegna á ekki að hefja meðferð með EVOTAZ á meðgöngu, og hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með EVOTAZ stendur á að skipta yfir í aðra meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.6).

### Lyfjagjöf

EVOTAZ er ætlað til inntöku og er tekið með mat (sjá kafla 5.2). Filmuhúðuðu töflurnar á að gleypa heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðanotkun lyfja sem eru öflugir virkjar CYP3A4 ísóformsins af cytókróm P450 vegna hugsanlegrar hættu á tapi á verkun og hugsanlegrar þróunar ónæmis (sjá kafla 4.5). Samhliðanotkun er frábending en takmarkast ekki við eftirfarandi lyf:

- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (flogaveikilyf)
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (náttúrulyf)
- rifampicin (lyf gegn mýkóbakteríum)
- apalútamíð, encorafenib, ivosidenib (æxlishefjandi lyf)

Samhliðanotkun eftirfarandi lyfja vegna hugsanlegrar hættu á alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5). Samhliðanotkun er frábending en takmarkast ekki við eftirfarandi lyf:

- colchicin þegar það er notað hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (lyf við þvagsýrugigt) (sjá kafla 4.5)
- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting (sjá kafla 4.5 og 4.4) fyrir samhliða gjöf við risvandamálum, avanafil (PDE5 hemlar)
- dabigatran (segavarnarlyf)
- simvastatin og lovastatin (HMG-CoA redúktasahemlar) (sjá kafla 4.5)
- lomitapid (fitutemperandi lyf)

- lyf sem innihalda grazoprevir m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti (notað við langvinnri lifrabólgu C) (sjá kafla 4.5.)
- glecaprevir/pibrentasvir föst skammtasamsetning (sjá kafla 4.5)
- hvarfefni CYP3A4 eða UGT1A1 ísóforms UDP-glúkúrónýltransferasa og eru með þröngt læknanlegt bil. Samhliðanotkun er frábending en takmarkast ekki við eftirfarandi lyf:
  - alfuzosin (alfa-1-adrenviðtakablokki)
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, quinidin, lidocain til altækrar notkunar (lyf við hjartsláttartruflunum/hjartaöng)
  - astemizol, terfenadin (andhistamín)
  - cisaprið (lyf sem hefur áhrif á þarmahreyfingar)
  - ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergonovin)
  - pimozið, quetiapín, lurasidone (geðrofslyf/geðlyf) (sjá kafla 4.5)
  - ticagrelor (hamlar blóðflagnasamloðun)
  - triazolam, midazolam til inntöku (róandi lyf/svefnlyf) (um varnaðarorð fyrir midazolam stungulyf, sjá kafla 4.5).

Meðalskert og verulega skert lifrarstarfsemi.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Val um notkun EVOTAZ hjá sjúklingum á að byggjast á einstaklingsbundnu prófi á veiruónæmi og meðferðarsögu sjúklings (sjá kafla 5.1).

##### Meðganga

Meðferð með atazanavir/cobicistat 300/150 mg á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu hefur sýnt fram á litla útsetningu fyrir atazanaviri. Gildi cobicistats lækkar og ekki er víst að örvun verði nægjanleg. Þessi verulega minnkun á útsetningu fyrir atazanaviri getur valdið veirufraðilegum bresti og aukinni hættu á HIV smiti frá móður til barns. Þess vegna á ekki að hefja meðferð með EVOTAZ á meðgöngu, og hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með EVOTAZ stendur á að skipta yfir í aðra meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.6).

##### Sjúklingar með aðra sjúkdóma

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki á að nota EVOTAZ hjá sjúklingum með meðalskerta og verulega skerta lifrarstarfsemi. EVOTAZ á að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

##### *Atazanavir*

Atazanavir umbrottnar aðallega í lifur og aukin þéttni í plasma kom í ljós hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Öryggi og verkun atazanavirs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með verulega truflun á lifrarstarfsemi. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg og hugsanlega lífshættuleg viðbrögð í lifur (sjá kafla 4.8). Við samhliða meðferð með veiruhamlandi lyfjum við lifrabólgu B eða C sjá samantekt á eiginleikum þessara lyfja.

Hjá sjúklingum sem áður hafa greinst með skerta lifrarstarfsemi eða langvinna virka lifrabólgu er aukin tíðni á óeðlilegri lifrarstarfsemi meðan á meðferð með andretróveirulyfjum stendur og fylgjast þarf náið með sjúklingnum samkvæmt viðtekinni venju. Ef lifrarsjúkdómur versnar hjá þessum sjúklingum þarf hugsanlega að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana.

##### *Cobicistat*

Cobicistat hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Notkun EVOTAZ er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### *Áhrif á áætlaða kreatínínúthreinsun*

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun vegna hömlunar pípluseytingar kreatíníns. Hafa skal í huga þessi áhrif á kreatínín í sermi, sem dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun, þegar EVOTAZ er gefið sjúklingum þar sem áætluð kreatínínúthreinsun er notuð til leiðsagnar um klíniska stjórnun, þar með talið aðlögun skammta á lyfjum sem gefin eru samhliða. Sjá samantekt á eiginleikum cobicistats fyrir frekari upplýsingar.

Ekki á að hefja meðferð með EVOTAZ hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 70 ml/mín. ef það er gefið samhliða einu eða fleiri lyfjum sem krefjast skammtaáðlögunar með tilliti til kreatínínúthreinsunar (t.d. emtricitabin, lamivudin, tenofovir disoproxil eða adefovir, sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Þar sem atazanavir og cobicistat eru mikið bundin plasmapróteinum er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægi þau svo einhverju nemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eins og er eru ófullnægjandi upplýsingar um hvort samhliða notkun tenofovir disoproxil og cobicistats sé tengd aukinni hættu á aukaverkunum í nýrum miðað við meðferð með tenofovir disoproxil án cobicistats.

### *QT lenging*

Í klínískum rannsóknum á atazanaviri, sem er hluti af EVOTAZ; hefur verið greint frá einkennalausri skammtaháðri lengingu á PR bili. Gæta þarf varúðar við notkun lyfja sem vitað er að lengja PR bil. Hjá sjúklingum með leiðslutruflanir í hjarta (annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof eða flókið greinrof (complex bundle-branch block)) á að nota EVOTAZ með varúð og aðeins ef ávinningur er meiri en áhætta (sjá kafla 5.1). Gæta skal sérstakrar varúðar þegar EVOTAZ er ávísað ásamt lyfjum sem geta hugsanlega aukið QT bil og /eða hjá sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir (hægur hjartsláttur, meðfætt langt QT, truflun á blóðsaltajafnvægi (sjá kafla 4.8 og 5.3)).

### *Sjúklingar með dreyrasýki*

Hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B og meðhöndlaðir eru með próteasahemlum hefur verið greint frá aukinni blæðingartilhneigingu, m.a. sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum. Nokkrir sjúklingar fengu storkupátt VIII til viðbótar. Í meira en helmingi tilvikanna var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða notkun þeirra hafin aftur ef henni hafði verið hætt. Talið er að um orsakatengsl sé að ræða þó verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki þurfa því að vera meðvitaðir um að blæðingar geti hugsanlega aukist.

### Þyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamspyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamspyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Sýnt hefur verið fram á í klínískum rannsóknum að atazanavir valdi minni blóðfituvandamálum en samanburðarlf.

### Bilirúbínhækkun í blóði

Tímabundin bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) tengd bælingu á UDP-glúkúrónósýl transferasa (UGT) hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fengu atazanavir (sjá kafla 4.8). Hækkun á lifrartransamínösum sem verður við bilirúbínhækkun hjá sjúklingum þarf að meta vegna annarra orsaka. Hugleiða þarf aðra meðferð en EVOTAZ meðferð ef gula eða gul augnhvíta reynist óbærileg fyrir sjúklinginn.

Indinavir tengist einnig bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT. Samsetningin EVOTAZ og indinavir hefur ekki verið rannsökuð og ekki er ráðlagt að gefa þessi lyf samtímis (sjá kafla 4.5).

### Gallsteinar

Greint hefur verið frá gallsteinum hjá sjúklingum sem fá atazanavir (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkrahúsinnlögn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og hjá nokkrum sjúklingum hafa fylgikvillar komið fram. Ef einkenni gallsteina koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

### Langvinnur nýrnasjúkdómur

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnum nýrnasjúkdómi hjá HIV sýktum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atazanavíri, með eða án rítónavírs. Stór, framskyggn áhorfsrannsókn hefur sýnt fram á tengsl milli aukinnar tíðni langvinnis nýrnasjúkdóms og uppsafnaðrar útsetningar eftir meðferð sem byggir á atazanavíri/rítónavíri hjá HIV sýktum sjúklingum sem voru með eðlilegan áætlaðan gauksúunarhraða (eGFR) í upphafi. Þessi tengsl sáust óháð útsetningu fyrir tenófóvir dísóproxíli. Viðhalda skal reglulegu eftirliti með nýrnastarfsemi sjúklinga allan meðferðartímann (sjá kafla 4.8).

### Nýrnasteinakvilli

Greint hefur verið frá nýrnasteinakvilla hjá nokkrum sem fá atazanavir (sjá kafla 4.8). Hjá nokkrum sjúklingum hefur sjúkrahúsinnlögn reynst nauðsynleg fyrir frekari meðferð og hjá nokkrum sjúklingum hafa fylgikvillar komið fram. Í nokkrum tilvikum hefur nýrnasteinakvilli tengst bráðri nýrnabilun eða skertri nýrnastarfsemi. Ef einkenni nýrnasteinakvilla koma fram þarf að hugleiða tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

### Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða staðbundnar sýkingar af völdum mykóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hinsvegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita lækniaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

### Útbrot og tengd heilkenni

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með atazanavíri, sem er hluti af EVOTAZ.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) hjá sjúklingum sem fá atazanavir. Sjúklingum á að leiðbeina varðandi einkennin og fylgjast á náið með viðbrögðum í húð. Hætta á notkun EVOTAZ eða hvaða lyfs sem er sem inniheldur atazanavir ef veruleg útbrot koma fram.

Bestur árangur næst með snemmgreiningu og að hætta notkun þeirra lyfja sem grunur leikur á að valdi viðbrögðunum. Ef Stevens-Johnson heilkenni eða lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) sem tengist notkun EVOTAZ koma fram á ekki að hefja notkun EVOTAZ á ný.

#### Samhliða gjöf andretróveirulyfja

EVOTAZ er ætlað til notkunar ásamt öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar á HIV-1 sýkingu. EVOTAZ á ekki að nota í samsettri meðferð með lyfjum sem innihalda sama virka efnið þ.m.t. atazanavir, cobicistat eða með lyfjum með föstum skammti sem innihalda cobicistat. EVOTAZ á ekki að nota með öðrum andretróveirulyfjum sem þurfa lyfjahvarfaörva (þ.e. aðra próteasahemla eða elvitegravir) þar sem ráðleggingar um skammta þessara samsetninga hafa ekki verið staðfestar og geta dregið úr plasmabéttni atazanavirs og/eða annars andretróveirulyfs og þannig leitt til taps á verkun og þróun ónæmis. Samhliða gjöf EVOTAZ og annarra próteasahemla er ekki ráðlögð. Þar sem atazanavir er hluti af EVOTAZ er samhliða gjöf EVOTAZ og nevirapins eða efavirenz ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

EVOTAZ á ekki að nota í samsettri meðferð með ritonaviri eða lyfjum sem innihalda ritonavir þar sem lyfjafræðileg áhrif cobicistats og ritonavirs á CYP3A eru svipuð (sjá kafla 4.5).

#### Milliverkanir við önnur lyf

Atazanavir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Cobicistat er öflugur CYP3A hemill háður verkunarhætti og er CYP3A hvarfefni. Notkun EVOTAZ samhliða lyfjum sem eru CYP3A4 virkjar er frábending eða ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3 og 4.5) vegna þess að auk minnkaðrar plasmabéttni atazanavirs vegna CYP3A4 virkjunar getur lækkuð plasmabéttni cobicistats orðið til þess að plasmabéttni cobicistats er ekki nægjanleg til þess að fá fram fullnægjandi örvandi áhrif á lyfjahvörf atazanavirs.

Aukin plasmabéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (m.a. atazanavir) kemur í ljós þegar þau eru gefin ásamt cobicistat. Aukin plasmabéttni lyfja sem gefin eru samhliða getur valdið aukinni eða lengdri verkun eða aukaverkunum. Aukin plasmabéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur hugsanlega leitt til verulegra, lífshættulegra eða banvænna tilvika (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða gjöf EVOTAZ og lyfja sem hamla CYP3A getur dregið úr úthreinsun atazanavirs og cobicistats, og aukið þannig plasmabéttni atazanavirs og cobicistats (sjá kafla 4.5).

Ólíkt ritonaviri örvar cobicistat ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1. Ef skipt er frá atazanaviri örvuðu með ritonaviri í EVOTAZ skal gæta varúðar fyrstu tvær vikur meðferðar með EVOTAZ einkum ef lyfjaskammtar einhverra þeirra lyfja sem gefin eru samhliða hafa verið stilltir smám saman eða aðlagaðir á meðan ritonavir var notað sem örvi lyfjahvarfa (sjá kafla 4.5).

Cobicistat er vægur CYP2D6 hemill og umbrotnar að örlitlu leyti fyrir tilstilli CYP2D6. Samhliða gjöf EVOTAZ getur aukið plasmabéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Þar sem atazanavir er hluti af EVOTAZ er ekki mælt með samsetningunni EVOTAZ og atorvastatin (sjá kafla 4.5).

#### *PDE5 hemlar til meðferðar á rístruflunum*

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar PDE5-hemlum er ávísað (sildenafil, tadalafil, vardenafil og avanafil) til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem fá EVOTAZ. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf EVOTAZ og þessara lyfja auki þéttni þeirra verulega og geti valdið aukaverkunum sem tengjast PDE5 t.d.lágum blóðþrýstingi, breytingu á sjón og sístöðu getnaðarlíms (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf voriconazols og EVOTAZ er ekki ráðlögð nema mat á ávinningi/áhættu réttlæti notkun voriconazols (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun EVOTAZ og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættu á altækum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Hugsanlegt er að samhliða gjöf EVOTAZ og warfarins geti valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum blæðingum vegna aukinnar plasmabéttni warfarins og ráðlagt er að fylgjast með INR-gildi (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með að gefa EVOTAZ samhliða prótonpumpuhemlum vegna minnkaðs leysanleika atazanavirs þar sem pH í maga eykst af völdum prótonpumpuhemla (sjá kafla 4.5).

#### *Kröfur um getnaðarvarnir*

Plasmabéttni drospirenons eykst eftir gjöf drospirenons/ethinyloestradiols samhliða atazanavir/cobicistat. Ef drospirenon/ethinyloestradiol er gefið samhliða atazanavir/cobicistat er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.

Upplýsingar eru ekki fyrirbyggjandi fyrir ráðleggingar um notkun EVOTAZ með öðrum getnaðarvarnarlyfjum til inntöku. Hugleiða þarf aðrar leiðir varðandi getnaðarvarnir (ekki hormóna) (sjá kafla 4.5).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa ekki verið gerðar með EVOTAZ. Þar sem EVOTAZ inniheldur atazanavir og cobicistat geta milliverkanir sem hafa komið fram með þessum virku efnum einum og sér einnig komið fram með EVOTAZ.

Samþættur eða óþekktur verkunarháttur milliverkunar útilokar að hægt sé að yfirfæra milliverkanir ritonavirs á ákveðnar milliverkanir fyrir cobicistat. Leiðbeiningar um samhliða notkun atazanavirs og annarra lyfja geta því verið mismunandi háð því hvort atazanavir er örvað af ritonaviri eða cobicistati. Einkum er atazanavir sem örvað er af cobicistat næmara fyrir CYP3A virkjun (sjá kafla 4.3 og milliverkanatöfluna). Einnig skal gæta varúðar í fyrstu meðferð eftir að skipt hefur verið úr ritonavir sem lyfjahvarfaörva í cobicistat (sjá kafla 4.4).

#### Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir atazanavir/cobicistat

Atazanavir umbrotnar í lifur af völdum CYP3A4.

Cobicistat er CYP3A hvarfefni og umbrotnar að litlu leyti af völdum CYP2D6.

#### *Eftirfarandi lyf á ekki að gefa samhliða*

Samhliða gjöf EVOTAZ og lyfja sem eru öflugir CYP3A virkjar (t.d. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin, apalútamíð, encorafenib, ivosidenib og jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) geta dregið úr plasmabéttni atazanavirs og/eða cobicistats og valdið tapi á verkun og hugsanlega þróun ónæmis gegn atazanaviri (sjá kafla 4.3 og töflu 1).

#### *Ekki er mælt með samhliða gjöf*

Samhliða gjöf EVOTAZ og lyfja sem innihalda ritonavir eða cobicistat sem eru öflugir CYP3A hemlar geta valdið viðbótar örvun og aukið plasmabéttni atazanavirs.

Samhliða gjöf EVOTAZ og lyfja sem hamla CYP3A getur aukið plasmabéttni atazanavirs og/eða cobicistats. Dæmi um slík lyf en takmarkast ekki við þau er itraconazol, ketoconazol og voriconazol (sjá töflu 1).

Samhliða gjöf EVOTAZ og lyfja sem eru meðalöflugir eða vægir CYP3A virkjar geta dregið úr plasmabéttni atazanavirs og/eða cobicistats og valdið því að áhrif tapast og hugsanlega þróun ónæmis gegn atazanaviri. Dæmi um slík lyf en takmarkast ekki við þau er etravirin, nevirapin, efavirenz, fluticason og bosentan (sjá töflu 1).

#### Lyf sem atazanavir/cobicistat geta haft áhrif á

Atazanavir er CYP3A4 og UGT1A1 hemill. Atazanavir er vægur eða meðalöflugur CYP2C8 hemill. *In vivo* hefur verið sýnt fram á að atazanavir örvar ekki eigin umbrot og eykur ekki umbrot annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.

Cobicistat er öflugur CYP3A hemill háður verkunarhætti og vægur CYP2D6 hemill. Cobicistat hamlar flutningskerfum p-glykópróteins (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Ekki er gert ráð fyrir að cobicistat hamli CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19. Ekki er gert ráð fyrir að cobicistat örvi CYP3A4 eða P-gp. Ólíkt ritonaviri er cobicistat ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1 virkir.

#### *Eftirfarandi lyf á ekki að gefa samhliða*

Ekki á að nota lyf ásamt EVOTAZ sem eru hvarfefni CYP3A og eru með þröngt læknanlegt bil og aukin plasmabéttni þeirra tengist alvarlegum og lífshættulegum tilvikum. Þetta eru m.a. alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprið, colchicin, dronedaron, ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergonovin), lomitapid, lovastatin, midazolam til inntöku, pimozið, quetiapin, kínidín, lurasidon, simvastatin, sildenafil (þegar það er notað við lungnaháþrýstingi) avanafil, lidocain til altækrar notkunar, ticagrelor, terfenadin og triazolam.

Ekki má gefa EVOTAZ samhliða lyfjum sem innihalda grazoprevir m.a. samsetningar með föstum elbasvir/grazoprevir skammti (notað við langvinnri lifrabólgu C) vegna aukinnar þéttni grazoprevirs og elbasvirs í plasma og hugsanlega aukinni hættu á ALAT hækkun í tengslum við aukna þéttni grazoprevirs (sjá kafla 4.3 og töflu 1). Ekki má nota EVOTAZ ásamt glecaprevir/pibrentasvir fastri skammtasamsetningu vegna hugsanlega aukinnar hættu á ALAT hækkun vegna verulegrar aukningar á plasmabéttni glecaprevirs og pibrentasvirs (sjá kafla 4.3).

Gert er ráð fyrir aukinni plasmabéttni lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 og/eða UGT1A1 þegar þau eru gefin samhliða EVOTAZ. Samhliða gjöf EVOTAZ hjá sjúklingum sem fá lyf sem eru hvarfefni flutningspróteinanna P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3 getur valdið aukinni plasmabéttni lyfjanna sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.4). Ekki á að gefa dabigatran, sem er P-gp hvarfefni, samhliða. Ekki er gert ráð fyrir milliverkunum EVOTAZ og hvarfefna CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP2C19 sem skipta klínísku máli.

#### Tafla með milliverkunum

Milliverkanir milli EVOTAZ og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 1 hér að neðan (aukning er gefin til kynna sem „↑“, lækkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). Leiðbeiningarnar í töflu 1 eru byggðar á rannsóknum á milliverkunum lyfja með óörvuðu atazanaviri, atazanaviri örvuðu með ritonaviri eða cobicistati eða spáð fyrir um milliverkanir vegna umfangs milliverkana sem gert er ráð fyrir og líkur á alvarlegum aukaverkunum eða taps á verkun EVOTAZ. 90% öryggisbil (CI) er gefið upp innan sviga ef það er fyrir hendi. Rannsóknirnar sem kynntar eru í töflu 1 voru gerðar á heilbrigðum einstaklingum nema annað komi fram.

**Tafla 1: Milliverkanir milli EVOTAZ og annarra lyfja**

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                              | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LYF VIÐ LIFRARBÓLGU C</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                |
| <b>grazoprevir 200 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg einu sinni á dag) | <p>atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%)<br/>           atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓1% ↑24%)<br/>           atazanavir C<sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1.339%)<br/>           grazoprevir C<sub>max</sub>: ↑524% (↑342% ↑781%)<br/>           grazoprevir C<sub>min</sub>: ↑1.064% (↑696% ↑1.602%)</p> <p>Þéttni grazoprevirs jókst stórlega við samhliða gjöf atazanavirs/ritonavirs.</p> | Ekki má gefa EVOTAZ samhliða elbasvir/grazoprevir þar sem gert er ráð fyrir aukinni þéttni grazoprevirs í plasma ásamt hugsanlega aukinni hættu á ALAT hækkun (sjá kafla 4.3). |
| <b>elbasvir 50 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg einu sinni á dag)     | <p>atazanavir AUC ↑7% (↓2% ↑17%)<br/>           atazanavir C<sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%)<br/>           atazanavir C<sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%)<br/>           elbasvir C<sub>max</sub>: ↑315% (↑246% ↑397%)<br/>           elbasvir C<sub>min</sub>: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>Þéttni elbasvirs jókst þegar það er gefið samhliða atazanaviri/ritonaviri.</p>                        |                                                                                                                                                                                |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                         | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg stakur skammtur*</b><br>(atazanavir 300 mg ásamt ritonavir 100 mg einu sinni á dag) | <p>sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%)<br/> sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%)<br/> velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%)<br/> voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Vantar mörk fyrir lyfjahvarfamilliverkanir 70-143%</p> <p>Áhrif á útsetningu fyrir atazanaviri og ritonaviri hafa ekki verið rannsökuð.<br/> Áætlað:<br/> ↔ atazanavir<br/> ↔ ritonavir</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar atazanavirs/ritonavirs og sofosbuvirs/velpatasvirs/voxilaprevirs er OATP1B, P-gp og CYP3A hömlun.</p> | <p>Gert er ráð fyrir að gjöf EVOTAZ samhliða lyfjum sem innihalda voxilaprevir auki þéttni voxilaprevirs. Gjöf EVOTAZ samhliða meðferð sem inniheldur voxilaprevir er ekki ráðlögð.</p> |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                                         | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg einu sinni á dag)                                       | <p>glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%)<br/> lecaprevir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%)<br/> glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%)<br/> pibrentasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%)<br/> pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%)<br/> atazanavir C<sub>max</sub>: ↔ 0% (↓10% ↑10%)<br/> atazanavir C<sub>min</sub>: ↑16% (↑7% ↑25%)</p> <p>* Tilkynnt hefur verið um áhrif atazanavirs og ritonavirs á fyrsta skammt glecaprevirs og pibrentasvirs.</p> | Má ekki gefa samhliða vegna hugsanlega aukinnar hættu á ALAT hækkun vegna verulegrar aukningar á plasmabéttni glecaprevirs og pibrentasvirs (sjá kafla 4.3)                                                                                        |
| <b>ANDRETRÓVEIRULYF</b>                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Próteasahemlar:</i> Samhliða gjöf EVOTAZ og annarra próteasahemla er ekki ráðlögð þar sem nægileg útsetning fyrir próteasahemlum næst ekki við samhliða gjöf. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>indinavir</b>                                                                                                                                                 | Indinavir tengist óbeint bilirúbínhækkun í blóði (óbundið bilirúbín) vegna bælingar á UGT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ekki er ráðlagt að gefa EVOTAZ samtímis indinaviri (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                |
| <i>Núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar(NRTI)</i>                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>lamivudin 150 mg tvisvar á dag + zidovudin 300 mg tvisvar á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag)                                                   | Engin marktæk áhrif á þéttni lamivudins og zidovudins komu í ljós við samhliða gjöf atazanavirs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Byggt á þessum niðurstöðum og þar sem ekki er gert ráð fyrir að cobicistat hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf núkleósíð/núkleótíð bakritahemla, er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir þessum lyfjum við samhliða gjöf EVOTAZ. |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                                    | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>didanosin töflur (innihalda stuðpúða (buffer))</b><br><b>200 mg/stavudin 40 mg, hvort tveggja stakir skammtar</b><br>(atazanavir 400 mg stakur skammtur) | <p>atazanavir, samhliða gjöf ddI+d4T (fastandi)<br/>           atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%)<br/>           atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%)<br/>           atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>atazanavir, gefið einni klst. eftir ddI+d4T (fastandi)<br/>           atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%)<br/>           atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%)<br/>           atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Þéttni atazanavirs minnkaði stórlega þegar það var gefið ásamt didanosini (stuðpúðatöflum) og stavudini.</p> <p>Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH sem tengist sýruhamlandi eiginleikum didanosin stuðpúðataflna dregur úr leysanleika atazanavirs.</p> <p>Engin marktæk áhrif á þéttni didanosins og stavudins komu í ljós.</p> | <p>Didanosin á að taka fastandi 2 klst. eftir EVOTAZ sem er tekið með mat. Þegar EVOTAZ er gefið samhliða stavudini er ekki gert ráð fyrir marktækri breytingu á útsetningu fyrir stavudini.</p> |
| <b>didanosin (sýruhjúpýlki)</b><br><b>400 mg stakur skammtur</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag)                                                    | <p>didanosin (með mat)<br/>           didanosin AUC ↓34% (↓40% ↓26%)<br/>           didanosin C<sub>max</sub> ↓36% (↓45% ↓26%)<br/>           didanosin C<sub>min</sub> ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavirs komu í ljós þegar það var gefið ásamt didanosin sýruhjúpýlkjum, en lyfjagjöf með mat dregur úr þéttni didanosins.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                  |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                                                                               | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>tenofovir disoproxil fumarat (tenofovir DF) 300 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag)<br><br>300 mg tenofovir disoproxil fumarate jafngildir 245 mg tenofovir disoproxil. | atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓21% (↓27% ↓14%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓40% (↓48% ↓32%)<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↑24% (↑21% ↑28%)<br>C <sub>max</sub> : ↑14% (↑8% ↑20%)<br>C <sub>min</sub> : ↑22% (↑15% ↑30%)<br><br>Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf tenofovir DF og cobicistat auki plasmabéttni tenofovirs.<br><br>tenofovir:<br>AUC: ↑23%<br>C <sub>min</sub> : ↑55%<br><br>Verkonarháttur milliverkunar atazanavirs og tenofovir DF er ekki þekktur.                                                                               | Tenofovir DF getur dregið úr AUC og C <sub>min</sub> fyrir atazanavir. Við samhliða gjöf tenofovir DF er ráðlagt að gefa EVOTAZ og tenofovir DF 300 mg með mat. Atazanavir eykur þéttni tenofovirs. Aukin þéttni getur aukið aukaverkanir sem tengjast tenofoviri þ.m.t. truflun á nýrnastarfsemi. Fylgjast á með sjúklingum sem fá tenofovir disoproxil með tilliti til aukaverkana sem tengjast tenofoviri. |
| <b>tenofovir alafenamid 10 mg einu sinni á dag/emtricitabin 200 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag með cobicistat 150 mg einu sinni á dag)                                 | tenofovir alafenamid<br>AUC ↑75% (↑55% ↑98%)<br>C <sub>max</sub> ↑80% (↑48% ↑118%)<br><br>tenofovir:<br>AUC ↑247% (↑229% ↑267%)<br>C <sub>max</sub> ↑216% (↑200% ↑233%)<br>C <sub>min</sub> ↑273% (↑254% ↑293%)<br><br>cobicistat:<br>AUC ↑5% (↑0% ↑9%)<br>C <sub>max</sub> ↓4% (↓8% ↔0%)<br>C <sub>min</sub> ↑35% (↑21% ↑51%)<br><br>Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf tenofovir alafenamids og cobicistats auki plasmabéttni tenofovir alafenamids og tenofovirs.<br><br>atazanavir:<br>AUC ↑6% (↑1% ↑11%)<br>C <sub>max</sub> ↓2% (↓4% ↑2%)<br>C <sub>min</sub> ↑18% (↑6% ↑31%) | Við samhliða gjöf tenofovir alafenamids/emtricitabins og EVOTAZ er ráðlagður skammtur tenofovir alafenamids/emtricitabins 10/200 mg einu sinni á dag.<br><br>Ekki er mælt með samhliða gjöf EVOTAZ og tenofovir alafenamid 25 mg til meðferðar á HBV-sýkingu.                                                                                                                                                 |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                                           | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI)</i>                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>efavirenz 600 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag)                                                                                   | atazanavir<br>atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓59% (↓77% ↓49%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓93% (↓95% ↓90%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki er mælt með samhliða gjöf efavirenz og EVOTAZ. Efavirenz dregur úr þéttni atazanavirs og gert er ráð fyrir því að það dragi úr plasmabéttni cobicistats. Þetta getur leitt til taps á verkun EVOTAZ og þróunar ónæmis gegn atazanaviri (sjá kafla 4.4).                                    |
| <b>efavirenz 600 mg stakur skammtur</b><br>(cobicistat 150 mg einu sinni á dag)                                                                                    | efavirenz:<br>AUC: ↔7% (↓11% ↓3%)<br>C <sub>max</sub> : ↓13% (↓20% ↓6%)<br>C <sub>min</sub> : ekki ákvarðað<br><br>Verkunarháttur milliverkunar efavirenz og atazanavirs, eða efavirenz og cobicistats er CYP3A4 virkjun af völdum efavirenz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>etravirin</b>                                                                                                                                                   | Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf etravirins og EVOTAZ dragi úr plasmabéttni atazanavirs og cobicistats.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 virkjun af völdum etravirins.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ekki er mælt með samhliða gjöf með etravirini þar sem það getur leitt til taps á verkun og þróun á ónæmi gegn atazanaviri.                                                                                                                                                                      |
| <b>nevirapin 200 mg tvisvar á dag</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag með ritonavir 100 mg einu sinni á dag)<br><br>Rannsókn gerð á sjúklingum með HIV-smit | nevirapin AUC ↑25% (↑17% ↑34%)<br>nevirapin C <sub>max</sub> ↑17% (↑9% ↑25%)<br>nevirapin C <sub>min</sub> ↑32% (↑22% ↑43%)<br><br>atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓28% (↓40% ↓14%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓72% (↓80% ↓60%)<br><br>Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf nevirapins og cobicistats dragi úr plasmabéttni cobicistats en plasmabéttni nevirapins getur aukist.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar CYP3A4 virkjun af völdum nevirapins og CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats. | Ekki er mælt með samhliða gjöf nevirapins og EVOTAZ sem getur leitt til taps á verkun EVOTAZ og þróun ónæmis gegn atazanavir. Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf nevirapins og EVOTAZ auki þéttni nevirapins í plasma sem getur aukið hættu á eituverkunum tengdum nevirapini. (sjá kafla 4.4). |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                       | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>rilpivirin</b>                                              | Gert er ráð fyrir að EVOTAZ auki plasmabéttni rilpivirins.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A hömlun.                                                                                                                                                                                 | Hægt er að nota EVOTAZ samhliða rilpivirini án skammtaaðlögunar þar sem aukning á þéttni rilpivirins sem gert er ráð fyrir skiptir ekki máli klínískt. |
| <i>Integrasa hemlar</i>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                        |
| <b>dolutegravir</b>                                            | Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf EVOTAZ auki plasmabéttni dolutegravirs. Ekki er gert ráð fyrir að lyfjahlvörf dolutegravirs hafi áhrif á lyfjahlvörf EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er UGT1A1 hömlun af völdum atazanavirs.                                                     | EVOTAZ og dolutegravir má nota án skammtaaðlögunar.                                                                                                    |
| <b>raltegravir 400 mg tvisvar á dag</b><br>(atazanavir 400 mg) | raltegravir AUC ↑72%<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑53%<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↑95%<br><br>Verkunarháttur er UGT1A1 hömlun af völdum atazanavirs.                                                                                                                                   | Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar raltegravir er gefið samhliða EVOTAZ.                                                                              |
| <i>CCR5 viðtakablokkar</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                        |
| <b>maraviroc</b>                                               | Maraviroc er hvarfefni CYP3A og plasmabéttni þess eykst þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A hömlum.<br><br>Ekki er gert ráð fyrir að maraviroc hafi áhrif á þéttni atazanavirs og cobicistats.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats. | Þegar maraviroc og EVOTAZ er gefið samhliða á að gefa maraviroc 150 mg tvisvar á dag. Sjá samantekt á eiginleikum maraviroc fyrir nánari upplýsingar.  |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                           | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SÝKLALYF</b>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                     |
| <b>clarithromycin 500 mg tvisvar á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag) | <p>clarithromycin AUC ↑94% (↑75% ↑116%)<br/>           clarithromycin C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%)<br/>           clarithromycin C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH clarithromycin<br/>           14-OH clarithromycin AUC ↓70% (↓74% ↓66%)<br/>           14-OH clarithromycin C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)<br/>           14-OH clarithromycin C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%)<br/>           atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%)<br/>           atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Clarithromycin getur aukið þéttni atazanavirs og cobicistats. Gert er ráð fyrir að útsetning fyrir clarithromycini aukist þegar það er gefið samhliða EVOTAZ.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og/eða cobicistats og clarithromycins.</p> | Hugleiða ætti notkun annarra sýklalyfja.                                                            |
| <b>SYKURSÝKILYF</b>                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                     |
| <b>metformin</b>                                                                   | Cobicistat hamlar MATE1 tímabundið og þéttni metformins getur aukist þegar það er gefið samhliða EVOTAZ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Mælt er með nánu eftirliti með sjúklingi og aðlögun metformin skammta hjá sjúklingum sem fá EVOTAZ. |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                              | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SVEPPALYF</b>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>ketoconazol 200 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag)                    | Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavirs komu í ljós.                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Gæta skal varúðar. Sérstakar ráðleggingar um skammta eru ekki fyrirbyggjandi við samhliða gjöf EVOTAZ með annaðhvort ketoconazol eða itraconazol. Ef samhliða gjöf er nauðsynleg á sólarhringsskammtur ketoconazols eða itraconazols ekki að vera stærri en 200 mg.                                                                                                                                           |
| <b>itraconazol</b>                                                                                    | Itraconazol er öflugur hemill líkt og ketoconazol og einnig hvarfefni fyrir CYP3A4.<br><br>Þéttni ketoconazols, itraconazols, og/eða cobicistats getur aukist við samhliða gjöf ketoconazols eða itraconazols, og EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs, cobicistats, og ketoconazols eða itraconazols. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>voriconazol</b>                                                                                    | Áhrif ekki þekkt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ekki á að gefa voriconazol samhliða EVOTAZ nema mat á ávinningi/áhættu réttlæti notkun voriconazols (sjá kafla 4.4). Klínískt eftirlit getur verið nauðsynlegt við samhliða gjöf EVOTAZ.                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>fluconazol 200 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg einu sinni á dag) | Engin marktæk breyting varð á þéttni atazanavirs og fluconazols þegar atazanavir/ritonavir var gefið ásamt fluconazol.<br><br>Þéttni fluconazols getur aukist við samhliða gjöf cobicistats.                                                                                                                                                         | Þéttni fluconazols getur aukist við samhliða gjöf cobicistats.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>colchicin</b>                                                                                      | Plasmaþéttni colchicins getur aukist við samhliða gjöf EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistat.                                                                                                                                                                                             | EVOTAZ má ekki gefa samhliða colchicin sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. <b>Ráðleggingar um skömmtun colchicins þegar það er gefið ásamt EVOTAZ sjúklingum sem eru ekki með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi:</b> mælt er með því að minnka skammta colchicins eða gera hlé á meðferð með colchicini hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með EVOTAZ. |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LYF SEM Hafa ÁHRIF Á MÝCOBAKTERÍUR</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>rifabutin 150 mg tvisvar í viku</b><br>(atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg einu sinni á dag)                      | <p>rifabutin AUC ↑48% (↑19% ↑84%)*<br/> rifabutin C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%)*<br/> rifabutin C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%)*</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990% (↑714% ↑1.361%)*<br/> 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%)*<br/> 25-O-desacetyl-rifabutin C<sub>min</sub> ↑1.045% (↑715% ↑1.510%)*</p> <p>* Samanborið við rifabutin 150 mg eitt og sér einu sinni á dag. Heildar rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> | Samhliða gjöf EVOTAZ og rifabutins er ekki ráðlögð. Ef samhliða gjöf er nauðsynleg er ráðlagður skammtur rifabutins 150 mg þrisvar í viku á ákveðnum dögum (t.d. mánudagur-miðvikudagur-föstudagur). Hafa skal aukið eftirlit með aukaverkunum tengdum rifabutini þ.m.t. dauðfyrningafæð og æðahjúpsbólgu þar sem búast má við aukinni útsetningu fyrir rifabutini. Frekari skammtaminnkun rifabutins í 150 mg tvisvar í viku á ákveðnum dögum er ráðlögð hjá sjúklingum sem þola ekki 150 mg þrisvar í viku. Hafa skal í huga að ekki er víst að útsetning fyrir rifabutini verði ákjósanleg eftir 150 mg tvisvar í viku og valdi þannig þoli fyrir rifabutini og meðferðarbresti. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð berkla hjá sjúklingum með HIV-smit. |
| <b>rifabutin 150 mg annan hvern dag/elvitegravir 150 mg einu sinni á dag/cobicistat 150 mg einu sinni á dag</b>         | <p>cobicistat:<br/> AUC: ↔<br/> C<sub>max</sub>: ↔<br/> C<sub>min</sub>: ↓66%</p> <p>rifabutin:<br/> AUC: ↔8%<br/> C<sub>max</sub>: ↔9%<br/> C<sub>min</sub>: ↔6%</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin:<br/> AUC: ↑525%<br/> C<sub>max</sub>: ↑384%<br/> C<sub>min</sub>: ↑394%</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.</p>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>rifampicin 600 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag með ritonavir 100 mg einu sinni á dag) | <p>Rifampicin er öflugur CYP3A4 örvi sem sýnt hefur verið fram á að valdi 72% lækkun á AUC plasmabéttni atazanavirs, sem getur valdið meðferðabresti og þróun ónæmis.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum rifampicins.</p>                                                                                                                                                                                                                                        | Rifampicin dregur verulega úr plasmabéttni atazanavirs, sem getur leitt til taps á verkun EVOTAZ og þróunar á ónæmi gegn atazanaviri. Ekki má nota rifampicin samhliða EVOTAZ (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                                                     | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                 | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LYF SEM DRAGA ÚR MAGASYRU</b>                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>H<sub>2</sub>-viðtakablokkar</i>                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Án tenofovirs</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>famotidin 20 mg tvisvar á dag</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg einu sinni á dag) hjá sjúklingum með HIV-smit                                                    | atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)                                                                                                                                  | <b>Sjúklingum sem ekki fá tenofovir skal gefa EVOTAZ</b> einu sinni á dag með mat um leið og/eða a.m.k. 10 klst. eftir gjöf H <sub>2</sub> -viðtakablokka. Skammtur H <sub>2</sub> -viðtakablokka á ekki að vera stærri en skammtur sem er sambærilegur famotidin 20 mg tvisvar á dag. |
| <b>Ásamt tenofovir DF 300 mg einu sinni á dag</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>famotidin 20 mg tvisvar á dag</b><br>(atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg einu sinni á dag, gefið samtímis)                                            | atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓9% (↓16% ↓1%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓31% ↓6%)<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er minnkaður leysanleiki atazanavirs þar sem pH í maga eykst með H <sub>2</sub> blokkum.      | Ekki er mælt með að gefa <b>sjúklingum sem fá tenofovir DF</b> EVOTAZ samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokka.                                                                                                                                                                          |
| <i>Prótonpumpuhemlar</i>                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>omeprazol 40 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag, 2 klst. á eftir omeprazol)                                                                   | atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓96% (↓96% ↓95%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓95% (↓97% ↓93%)                                                                                                                               | Samhliða gjöf EVOTAZ og prótonpumpuhemla er ekki ráðlögð.                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>omeprazol 40 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag ásamt ritonavir 100 mg einu sinni á dag, 2 klst. á eftir omeprazol)                           | atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓68%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓78% (↓81% ↓74%)                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>omeprazol 20 mg einu sinni á dag, fyrir hádegi</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag ásamt ritonavir 100 mg einu sinni á dag eftir hádegi, 12 klst. eftir omeprazol) | atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%)<br>atazanavir C <sub>max</sub> ↓39% (↓64% ↓19%)<br>atazanavir C <sub>min</sub> ↓46% (↓59% ↓29%)<br><br>Verkunarháttur milliverkana er sá að með auknu pH í maga af völdum prótonpumpuhemla dregur úr leysanleika atazanavirs. |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Lyf eftir meðferðarsviði                              | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                      | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Sýrubindandi lyf</i>                               |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>sýrubindandi lyf og lyf sem innihalda stuðpúða</b> | Minnkuð þéttni atazanavir getur verið afleiðing aukins pH í maga ef sýrubindandi lyf, þar með talin lyf sem eru stuðpúðar eru gefin samhliða EVOTAZ.                                                               | EVOTAZ á að gefa 2 klst. fyrir eða 1 klst. eftir gjöf sýrubindandi lyfja eða lyfja sem eru stuðpúðar.                                                                                            |
| <b>ALFA 1-ADRENOVITAKA BLOKKAR</b>                    |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>alfuzosin</b>                                      | Þéttni alfuzosins getur aukist og valdið lágum blóðþrýstingi.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.                                                               | Ekki á að gefa EVOTAZ ásamt alfuzosini (sjá kafla 4.3)                                                                                                                                           |
| <b>SEGAVERNARLYF</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>dabigatran</b>                                     | Gjöf samhliða EVOTAZ getur aukið plasmagildi dabigatrans með svipuðum áhrifum og hafa sést með öðrum P-gp hömlum.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er hömlun P-gp af völdum cobicistats.                        | Ekki á að gefa EVOTAZ ásamt dabigatrani (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                         |
| <b>warfarin</b>                                       | Samhliða gjöf EVOTAZ getur hugsanlega aukið plasmáþéttni warfarins.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.                                                         | Samhliða gjöf EVOTAZ getur hugsanlega valdið alvarlegri og/eða lífshættulegri blæðingu vegna aukinnar útsetningar fyrir warfarini og hefur ekki verið rannsökuð. Ráðlagt er að fylgjast með INR. |
| <b>apixaban<br/>edoxaban<br/>rivaroxaban</b>          | Gjöf samhliða EVOTAZ getur aukið plasmáþéttni segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun sem getur aukið blæðingarhættu.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 og/eða P-gp hömlun af völdum cobicistats. | Samhliða gjöf apixabans, edoxabans eða rivaroxabans og EVOTAZ er ekki ráðlögð.                                                                                                                   |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                     | Milliverkanir                                                                                                                                                                                            | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF</b>                                 |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| <b>ticagrelor</b>                                            | Samhliða gjöf EVOTAZ og ticagrelors getur aukið þéttni blóðflöguhemjandi lyfsins.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A og/eða P-gp hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.                  | Ekki má gefa EVOTAZ og ticagrelor samhliða.<br><br>Mælt er með notkun annarra blóðflöguhemjandi lyfja sem hvorki CYP hömlun né virkjun (t.d. prasugrel) hefur áhrif á (sjá kafla 4.3). |
| <b>klópídógrell</b>                                          | Samhliða gjöf EVOTAZ og klópídógrells getur hugsanlega dregið úr blóðflöguhemjandi áhrifum klópídógrells.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og/eða cobicistats. | Samhliða gjöf EVOTAZ og klópídógrells er ekki ráðlögð.<br><br>Mælt er með notkun annarra blóðflöguhemjandi lyfja sem hvorki CYP hömlun né virkjun (t.d. prasugrel) hefur áhrif á.      |
| <b>prasugrel</b>                                             | Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og/eða cobicistats. Búist er við að blóðflöguhemjandi virkni verði fullnægjandi.                                                     | Ekki er þörf á að aðlaga skammta prasugrels.                                                                                                                                           |
| <b>FLOGAVEIKILYF</b>                                         |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| <b>carbamazepin<br/>phenobarbital<br/>phenytoin</b>          | Gert er ráð fyrir að þessi flogaveikilyf dragi úr plasmabéttni atazanavirs og/eða cobicistats.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er virkjun CYP3A af völdum flogaveikilyfjanna.                        | Ekki á að gefa EVOTAZ samhliða þessum flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.3).                                                                                                                |
| <b>ANDHISTAMÍN</b>                                           |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| <b>astemizol<br/>terfenadin</b>                              | EVOTAZ má ekki nota í samsettri meðferð með lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og eru með þröngt læknanlegt bil.                                                                                            | Ekki á að gefa EVOTAZ samhliða astemizol og terfenadin (sjá kafla 4.3).                                                                                                                |
| <b>ÆXLISHEMJANDI OG ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>                    |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| <i>Æxlishemjandi lyf</i>                                     |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                        |
| <b>irinotecan</b>                                            | Atazanavir hamlar UGT og getur truflað umbrot irinotecans og valdið þannig auknum eituráhrifum irinotecans.                                                                                              | Ef EVOTAZ er gefið samhliða irinotecan, þarf að fylgjast náið með sjúklingum vegna aukaverkana tengdum irinotecani.                                                                    |
| <b>dasatinib<br/>nilotinib<br/>vinblastin<br/>vincristin</b> | Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin ásamt EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum cobicistats.                                                          | Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða EVOTAZ og hugsanlega leitt til aukinna aukaverkana sem venjulega koma í tengslum við þessi krabbameinslyf.              |

| Lyf eftir meðferðarsviði                        | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                    |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>apalútamíð</b>                               | <p>Getur hugsanlega dregið verulega úr plasmabéttni atazanavirs og cobicistats, sem getur leitt til taps á veirufræðilegri svörun EVOTAZ, sem og hugsanlegs ónæmis gegn atazanaviri eða öðrum próteasahemlum.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 virkjun af völdum apalútamíðs.</p> | Ekki á að gefa EVOTAZ ásamt apalútamíði (sjá kafla 4.3).                                                |
| <b>encorafenib<br/>ivosidenib</b>               | <p>Hugsanlegt tap á veirufræðilegri svörun EVOTAZ, þróun ónæmis og hætta á alvarlegum aukaverkunum eins og lengingu QT bils.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum encorafenibs eða ivosidenibs.</p>                                                                  | Ekki á að gefa EVOTAZ samhliða annaðhvort encorafenibi eða ivosidenibi (sjá kafla 4.3).                 |
| <i>Ónæmisbælandi lyf</i>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                         |
| <b>ciclosporin<br/>tacrolimus<br/>sirolimus</b> | <p>Béttni þessara ónæmisbælandi lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða EVOTAZ.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.</p>                                                                                                         | Ráðlagt er að fylgjast ört með læknanlegri þéttni ónæmisbælandi lyfja þegar þau eru gefin ásamt EVOTAZ. |
| <b>GEDROFSLYF</b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                         |
| <b>pimozid<br/>quetiapin<br/>lurasidon</b>      | <p>Béttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin ásamt EVOTAZ.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.</p>                                                                                                                               | Ekki má nota pimozið, quetiapín eða lurasidone samhliða EVOTAZ (sjá kafla 4.3).                         |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                       | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                             | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HJARTA- OG ÆÐALYF</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>                                           |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>disopyramíð<br/>flecainíð<br/>mexiletín<br/>propafenon</b>                  | Þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum getur aukist þegar þau eru gefin ásamt EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.                                                   | Samhliða gjöf EVOTAZ getur hugsanlega valdið alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum. Gæta skal varúðar og ráðlagt er að fylgjast með læknanlegri þéttni þessara lyfja þegar þau eru notuð samhliða EVOTAZ. |
| <b>amiodaron<br/>dronedaron<br/>kínidín<br/>lidocain til altækrar notkunar</b> | Þéttni þessara lyfja við hjartsláttartruflunum getur aukist þegar þau eru gefin samhliða EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.                                                | Amiodaron, dronedaron, kínidín og lidocain til altækrar notkunar eru með þröngt læknanlegt bil og þau á ekki að nota samhliða EVOTAZ vegna hugsanlegrar hömlunar CYP3A af völdum EVOTAZ (sjá kafla 4.3).          |
| <b>digoxín (0,5 mg stakur skammtur)/cobicistat (150 mg fjöldi skammta)</b>     | Plasmaþéttni digoxíns getur aukist þegar það er gefið samhliða EVOTAZ.<br><br>digoxín:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↑41%<br>C <sub>min</sub> : ekki ákvarðað<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er hömlun P-gp af völdum cobicistats. | Hámarksþéttni digoxíns þegar það er gefið samhliða cobicistati. Við samhliða gjöf EVOTAZ á að auka skammt digoxíns smám saman og fylgjast með þéttni digoxíns. Í byrjun skal nota minnsta skammti digoxíns.       |
| <i>Blóðþrýstingslækkandi lyf</i>                                               |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>metoprolol<br/>timolol</b>                                                  | Þéttni betablokka getur aukist við samhliða gjöf EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP2D6 hömlun af völdum cobicistats.                                                                                                      | Klínískt eftirlit er ráðlagt við samhliða gjöf EVOTAZ og hugsanlega þarf að minnka skammt betablokka.                                                                                                             |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                         | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Kalsíumgangalokar</i>                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>bepriðil</b>                                                                  | EVOTAZ á ekki að nota ásamt lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og hafa þröngt læknanlegt bil.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Bepriðil á ekki að nota samhliða (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                       |
| <b>diltiazem 180 mg einu sinni á dag</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag) | <p>diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)<br/> diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)<br/> diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)<br/> desacetyl-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)<br/> desacetyl-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Engin marktæk áhrif á þéttni atazanavirs kom í ljós. Aukning var á PR bili samanborið við þegar atazanavir var notað eitt og sér.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.</p> | Útsetning fyrir diltiazemi og umbrotsefnisins<br>desacetyl-diltiazem eykst þegar diltiazem er gefið samhliða atazanaviri sem er hluti af EVOTAZ. Íhuga skal að minnka diltiazem skammt um 50% og fylgjast með hjartalínuriti.           |
| <b>amlodipín<br/>felodipín<br/>nicardipín<br/>nifedipín<br/>verapamíl</b>        | <p>Þéttni þessara kalsíumgangaloka getur aukist við samhliða gjöf EVOTAZ.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Gæta skal varúðar. Íhuga skal að auka skammt kalsíumgangaloka smám saman. Mælt er með að fylgst sé með hjartalínuriti.</p> <p>Klínískt eftirlit með verkun og aukaverkunum er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða EVOTAZ.</p> |
| <i>Endotelín viðtakablokkar</i>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>bosentan</b>                                                                  | <p>Samhliða gjöf bosentans með cobicistati getur dregið úr plasmáþéttni cobicistats.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum bosentan.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Dregið getur úr plasmáþéttni atazanavirs sem afleiðing af minnkaðri plasmáþéttni cobicistats sem getur leitt til taps á verkun og þróun ónæmis.</p> <p>Ekki er mælt með samhliðagjöf (sjá kafla 4.4).</p>                            |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                   | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>viðtakablokki losunarhormóns gónadótrópíns (GnRH) elagolix</b>          | <p>↓ atazanavir</p> <p>↓ cobicistat</p> <p>↑ elagolix</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er væntanleg aukning útsetningar fyrir elagolix vegna CYP3A4 hömlunar af völdum atazanavirs og/eða cobicistats.</p>                                                                                                          | <p>Plasmaþéttni atazanavirs og cobicistats getur minnkað þegar elagolix er gefið með EVOTAZ. Ekki er mælt með samhliðanotkun elagolix 200 mg tvisvar á dag og EVOTAZ í meira en 1 mánuð vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum eins og beintapi og hækkun á lifrartransamínösum. Takmarka skal samhliðanotkun elagolix 150 mg einu sinni á dag og EVOTAZ við 6 mánuði. Að auki skal fylgjast með veirufraðilegri svörun vegna hugsanlegrar minnkunar útsetningar fyrir atazanaviri/cobicistati.</p>                     |
| <b>BARKSTERAR</b>                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>dexamethason og aðrir barksterar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A</b> | <p>Samhliða gjöf með dexamethasoni eða öðrum barksterum (allar íkomuleiðir) sem eru CYP3A virkjar getur dregið úr verkun EVOTAZ og valdið myndun ónæmis gegn atazanaviri.</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 virkjun af völdum dexamethasons og CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og/eða cobicistats.</p> | <p>Samhliða gjöf með barksterum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur aukið hættu á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings-heilkenni og nýrnahettubælingu, sérstaklega þegar um langtímanotkun er að ræða. Íhuga skal hugsanlegan ávinning meðferðar samanborið við hugsanlega hættu á altækum barksteraáhrifum.</p> <p>Fyrir samhliða gjöf barkstera sem notaðir eru á húð og eru næmir fyrir CYP3A4 hömlun, sjá samantekt á eiginleikum barksterans vegna skilyrða eða notkunar sem auka altækt frásog hans.</p> |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                            | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                      | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A</b><br>(þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon). | Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar við innihaldsefni EVOTAZ.<br><br>Plasmaþéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða EVOTAZ, sem leiðir til lækkunar á sermisþéttni kortisóls. | Samhliðanotkun EVOTAZ og barkstera sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A, (t.d. fluticason propionat og aðrir barksterar til notkunar í nef eða til innöndunar) geta aukið hættu á altækum barksteraáhrifum þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu.<br><br>Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera. Íhuga skal notkun annarra barkstera, sem eru síður háðir umbroti CYP3A, t.d. beclometason til notkunar í nef eða til innöndunar, einkum ef um langtímanotkun er að ræða. |
| <b>kínasahemlar fostamatinib</b>                                                                                                                    | ↑R406 virkt umbrotsefni fostamatinibs<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og/eða cobicistats.                                                                               | Samhliðanotkun fostamatinibs og EVOTAZ getur aukið plasmaþéttni R406 sem er virkt umbrotsefni fostamatinibs. Fylgjast skal með eiturverkunum af völdum útsetningar fyrir R406 sem valda skammtatengdum aukaverkunum eins og eiturverkunum á lifur og daufkyrningafæð. Hugsanlega þarf að minnka skammt fostamatinibs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>GEÐDEYFÐARLYF</b>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Önnur geðdeyfðarlyf</i>                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>trazodon</b>                                                                                                                                     | Plasmaþéttni trazodons getur aukist við samhliða gjöf EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkana er CYP3A4 hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.                                                                | Ef trazodon er gefið samhliða EVOTAZ á að gæta varúðar og hugleiða að minnka skammt trazodons.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                      | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>RISTRUFLANIR</b>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>PDE5 hemlar</i>                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>sildenafil</b><br><b>tadalafil</b><br><b>vardenafil</b><br><b>avanafil</b> | <p>Sildenafil, tadalafil og vardenafil umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf EVOTAZ getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir tengdar PDE5 hemlum, þar með talið lágur blóðþrýstingur, breytingar á sjón og sístaða getnaðarlíms.</p> <p>Verkunarháttur þessarar milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum atazanavirs og cobicistats.</p> | <p>Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu aukaverkunum við notkun PDE5 hemla þegar þeir eru notaðir við rístruflunum, samhliða EVOTAZ (sjá kafla 4.4).</p> <p>Við samhliða meðferð með EVOTAZ og meðferð á rístruflunum er ráðlagt að gæta varúðar við notkun sildenafils með minni skömmtum þ.e. 25 mg á 48 klst. fresti, tadalafil á að nota með varúð með minni skömmtum þ.e. 10 mg á 72 klst. fresti, vardenafil á að nota með varúð með ekki stærri skömmtum en 2,5 mg á 72 klst. fresti.</p> <p>Fylgjast skal nánar með aukaverkunum.</p> <p>Ekki á að nota avanafil og EVOTAZ samhliða (sjá kafla 4.3).</p> <p>Sjá einnig LUNGNAHÁÐRÝSTINGUR í töflunni til frekari upplýsinga þegar EVOTAZ er gefið ásamt sildenafili.</p> |
| <b>JURTALYF</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>jóhannesarjurt</b><br><i>(Hypericum perforatum)</i>                        | <p>Gera má ráð fyrir að samhliða notkun jóhannesarjurtar og EVOTAZ geti valdið marktækri lækkun á plasmabéttni atazanavirs. Þessi áhrif geta verið vegna CYP3A4 virkjunar. Hætta er á verkunarleysi og myndun ónæmis gegn atazanaviri (sjá kafla 4.3).</p>                                                                                             | <p>Ekki á að nota EVOTAZ samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (sjá kafla 4.3).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                           | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                               | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>GETNADARVARNAHORMÓN</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>progestin/östrogen</b>                                                                                                                          | Þéttni etinylestradiols og norethindrons eykst þegar getnaðarvarnalyf til inntöku sem innihalda þessi efni eru gefin ásamt atazanaviri. Verkunarháttur milliverkunar er hömlun umbrots af völdum atazanavirs.<br><br>Áhrif við samhliða gjöf EVOTAZ á progestin og östrogen eru ekki þekkt. | Forðast á samhliða gjöf EVOTAZ og hormónagetnaðarvarna. Mælt er með notkun annarra örugggra getnaðarvarna (ekki hormóna).                                                                                                                                       |
| <b>drospirenon/ethinyloestradiol 3 mg/0,02 mg stakur skammtur</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag ásamt cobicistat 150 mg einu sinni á dag) | drospirenone AUC: ↑ 130%<br>drospirenone C <sub>max</sub> : ↔<br>drospirenone C <sub>min</sub> : Ekki reiknað<br><br>ethinyloestradiol AUC: ↔<br>ethinyloestradiol C <sub>max</sub> : ↔<br>ethinyloestradiol C <sub>min</sub> : Ekki reiknað                                                | Plasmaþéttni drospirenon eykst eftir samhliða gjöf drospirenon/ethinyloestradiols ásamt atazanaviri/cobicistati. Ef drospirenon/ethinyloestradiol er gefið samhliða atazanaviri/cobicistati er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar. |
| <b>FITUTEMPRANDI LYF</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>lomitapid</b>                                                                                                                                   | Gjöf lomitapids samhliða stökum þætti EVOTAZ hefur ekki verið rannsökuð.<br><br>Umbrot lomitapids eru afar háð CYP3A4 og samhliða gjöf EVOTAZ getur aukið þéttni lomitapids.                                                                                                                | Hætta á greinilegri hækkun transaminasa og eiturverkunum á lifur er hugsanleg í tengslum við aukna þéttni lomitapids.<br><br>Ekki á að gefa lomitapid ásamt EVOTAZ (sjá kafla 4.3).                                                                             |
| <i>HMG-CoA redúktasahemlar</i>                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>simvastatin<br/>lovastatin</b>                                                                                                                  | Umbrot simvastatins og lovastatins eru afar háð CYP3A4 og samhliða gjöf EVOTAZ getur aukið þéttina.                                                                                                                                                                                         | Ekki má gefa simvastatin eða lovastatin samhliða EVOTAZ vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                   |
| <b>atorvastatin 10 mg stakur skammtur</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag með cobicistat 150 mg einu sinni á dag)                           | atorvastatin AUC: ↑ 822%<br>atorvastatin C <sub>max</sub> : ↑ 1785%<br>atorvastatin C <sub>min</sub> : Ekki reiknað<br><br><i>atazanavir AUC ↓5%</i><br><i>atazanavir C<sub>max</sub> ↓7%</i><br><i>atazanavir C<sub>min</sub> ↓10%</i>                                                     | Plasmaþéttni atorvastatins eykst við gjöf samhliða atazanaviri/cobicistati.<br><br>Samhliða gjöf atorvastatins og EVOTAZ er ekki ráðlögð.                                                                                                                       |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                    | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>pravastatin</b><br><b>fluvastatin</b><br><b>pitvastatin</b>                                                              | Þótt það hafi ekki verið rannsakað, er mögulegt að útsetning fyrir pravastatini eða fluvastatini geti aukist við samhliða gjöf próteasahemla. Pravastatin umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP3A4. Fluvastatin umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli CYP2C9.<br><br>Plasmaþéttni pitavastatins getur aukist við samhliða gjöf EVOTAZ. | Gæta skal varúðar.                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>rosuvastatin (10 mg stakur skammtur)</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag með cobicistati 150 mg einu sinni á dag) | rosuvastatin AUC: ↑ 242%<br>rosuvastatin C <sub>max</sub> : ↑ 958%<br>rosuvastatin C <sub>min</sub> : Ekki reiknað<br><br><i>atazanavir</i> AUC: ↔<br><i>atazanavir</i> C <sub>max</sub> : ↔<br><i>atazanavir</i> C <sub>min</sub> : ↑ 6%                                                                                            | Plasmaþéttni rosuvastatins eykst við gjöf samhliða atazanaviri/cobicistati.<br><br>Þegar gjöf samhliða er nauðsynleg má skammturinn ekki vera meiri en 10 mg rosuvastatin á dag og klínískt eftirlit er ráðlagt með tilliti til öryggis (t.d. vöðvakvilli). |
| <b>BETA ADRENVIRK LYF TIL INNÖNDUNAR</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>salmeterol</b>                                                                                                           | Samhliða gjöf EVOTAZ getur aukið þéttni salmeterols og aukið aukaverkanir sem tengjast salmeterol.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.                                                                                                                                            | Samhliða gjöf salmeterols og EVOTAZ er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).                                                                                                                                                                                        |
| <b>ERGOTAFLEIÐUR</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>dihydroergotamin</b><br><b>ergometrin</b><br><b>ergotamin</b><br><b>methylegonovin</b>                                   | EVOTAZ má ekki nota samhliða lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og eru með þröngt læknanlegt bil.                                                                                                                                                                                                                                       | Ekki á að nota EVOTAZ samhliða þessum ergotafleiðum (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                        |
| <b>SEFANDI LYF</b>                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>perphenazin</b><br><b>risperidon</b><br><b>thioridazin</b>                                                               | Samhliða gjöf sefandi lyfja og EVOTAZ getur aukið plasmaþéttni sefandi lyfjanna.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er hömlun CYP3A4 og/eða CYP2D6 af völdum atazanavirs og/eða cobicistats.                                                                                                                                        | Hugsanlega þarf að minnka skammt sefandi lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A eða CYP2D6 þegar þau eru gefin samhliða EVOTAZ.                                                                                                                           |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                                                          | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ÓPÍÓÍÐAR</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>buprenorphin, einu sinni á dag, stöðugur viðhaldsskammtur</b><br>(atazanavir 300 mg einu sinni á dag ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á dag) | <p>buprenorphin AUC ↑67%<br/>buprenorphin <math>C_{max}</math> ↑37%<br/>buprenorphin <math>C_{min}</math> ↑69%</p> <p>norbuprenorphin AUC ↑105%<br/>norbuprenorphin <math>C_{max}</math> ↑61%<br/>norbuprenorphin <math>C_{min}</math> ↑101%</p> <p>Milliverkanirnar eru vegna hömlunar á CYP3A4 og UGT1A1 af völdum atazanavirs.</p> <p>Ekki marktæk áhrif á þéttni atazanavirs.</p> | Samhliða gjöf krefst klíníks eftirlits vegna slævandi áhrifa og áhrifa á skilvitlega starfsemi. Hugsanlega þarf að minnka skammt buprenorphins.                                                                              |
| <b>buprenorphin/naloxon ásamt cobicistati</b>                                                                                                     | <p>buprenorphin AUC: ↑35%<br/>buprenorphin <math>C_{max}</math>: ↔<br/>buprenorphin <math>C_{min}</math>: ↑66%</p> <p>naloxon AUC: ↓28%<br/>naloxon <math>C_{max}</math>: ↓28%</p> <p>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum cobicistats.</p>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>methadon, stöðugur viðhaldsskammtur</b><br>(atazanavir 400 mg einu sinni á dag)                                                                | Engin marktæk áhrif á þéttni methadons komu í ljós þegar það var gefið með atazanaviri. Þar sem sýnt hefur verið fram á að cobicistat hefur engin marktæk áhrif á þéttni methadons er ekki gert ráð fyrir milliverkunum þegar methadon er gefið ásamt EVOTAZ.                                                                                                                         | Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar methadon er gefið samhliða EVOTAZ.                                                                                                                                              |
| <b>LUNGNAHÁPRÝSTINGUR</b>                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>PDE5 HEMLAR</i>                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>sildenafil</b>                                                                                                                                 | <p>Samhliða gjöf EVOTAZ getur aukið þéttni PDE5 hemla og aukaverkanir sem tengjast PDE5 hemlum.</p> <p>Verkunarháttur milliverkana er CYP3A4 hömlun vegna atazanavirs og cobicistats.</p>                                                                                                                                                                                             | Öruggur og virkur skammtur í samsetningu með EVOTAZ hefur ekki verið ákvarðaður fyrir sildenafil þegar það er notað við lungnaháprýstingi. Ekki á að nota sildenafil þegar ábendingin er lungnaháprýstingur (sjá kafla 4.3). |

| Lyf eftir meðferðarsviði                                                                                            | Milliverkanir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Leiðbeiningar varðandi samhliða gjöf                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SEFANDI LYF</b>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>midazolam</b><br><b>triazolam</b>                                                                                | Midazolam og triazolam umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða gjöf EVOTAZ getur valdið mikilli aukningu á þéttni þessara benzodiazepína. Byggt á niðurstöðum annarra CYP3A4 hemla, er gert ráð fyrir að þéttni midazolams í plasma sé marktækt meiri þegar midazolam er gefið til inntöku. Niðurstöður frá samhliða notkun midazolams stungulyfs og annarra próteasahemla benda til hugsanlegrar 3-4-faldrar aukningar á þéttni midazolams í plasma. | Ekki ætti að gefa EVOTAZ samhliða triazolam eða midazolam til inntöku (sjá kafla 4.3), hins vegar skal gæta varúðar við samhliða gjöf EVOTAZ og midazolam stungulyfs. Ef EVOTAZ er gefið ásamt midazolam stungulyfi á að gera það á gjörgæsludeild eða sambærilegri deild þar sem náð eftirlit er tryggt og viðeigandi útbúnaður er fyrir hendi ef til öndunarbælingar og/eða langrar slævingar kæmi. Hugsanlega þarf að breyta skömmtum midazolams, einkum ef um meira en einn skammt af midazolami er að ræða. |
| <b>buspiron</b><br><b>clorazepat</b><br><b>diazepam</b><br><b>estazolam</b><br><b>flurazepam</b><br><b>zolpidem</b> | Þéttni þessara sefandi/róandi lyfja getur aukist við samhliða notkun EVOTAZ.<br><br>Verkunarháttur milliverkunar er CYP3A4 hömlun af völdum cobicistats.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nauðsynlegt getur verið að minnka skammt þessara sefandi/róandi lyfja og ráðlagt er að fylgjast með þéttni.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>LYF SEM HEFUR ÁHRIF Á ÞARMAHREYFINGAR</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>cisaprið</b>                                                                                                     | EVOTAZ má ekki nota með lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 og eru með þröngt læknanlegt bil.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ekki á að nota EVOTAZ samhliða cisapriði (sjá kafla 4.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

EVOTAZ er ekki ráðlagt á meðgöngu, og ekki á að hefja notkun þess hjá þunguðum sjúklingum; mælt er með annarri meðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Þetta er vegna verulega minni útsetningar fyrir cobicistati og þar af leiðandi verður minni útsetning fyrir andretróveirulyfjum sem gefin eru samhliða þ.m.t. atazanavir á öðrum og síðast þriðjungi meðgöngu samanborið við eftir fæðingu.

Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

Atazanavir, virka efnið í EVOTAZ, hefur verið greint í brjóstamjólki. Ekki er þekkt hvort cobicistat/umbrotsefni skiljist út í brjóstamjólki. Dýrarannskniir hafa sýnt að cobicistat/umbrotsefni skiljist út í mjólki. Þar sem möguleiki er á HIV smiti og aukaverkunum hjá brjóstmylkingum skal ráðleggja mæðrum að gefa ekki brjóst meðan á meðferð með EVOTAZ stendur.

## Frjósemi

Áhrif EVOTAZ á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Í forklínískum rannsóknum á frjósemi og fósturvísisþroska snemma á fósturskeiði hjá rottum breytti atazanavir gangmálum en hafði engin áhrif á mökun eða frjósemi (sjá kafla 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif cobicistats á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa cobicistats á frjósemi.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

EVOTAZ hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl getur komið fram eftir meðferð sem inniheldur atazanavir og cobicistat (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Heildaröryggi EVOTAZ byggist á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum með atazanavir, þar sem atazanavir var örvað með cobicistati eða ritonaviri, og upplýsingum eftir markaðssetningu.

Þar sem EVOTAZ inniheldur atazanavir og cobicistat má gera ráð fyrir aukaverkunum sem tengjast hvoru efni fyrir sig.

Í 3. stigs rannsókn (GS-US-216-0114) voru algengustu aukaverkanirnar hjá hópi sem fékk atazanavir örvað með cobicistati tengdar hækkuðu bilirúbíni (sjá töflu 2).

Í tveimur klínískum samanburðarrannsóknum þar sem þátttakendur fengu eingöngu atazanavir (400 mg einu sinni á dag) eða atazanavir (300 mg daglega) örvað með ritonaviri (100 mg daglega) voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá ógleði, niðurgangur og gula. Í flestum tilvikum var greint frá gulu innan fárra daga eða mánaða eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur verið greint frá langvinnnum nýrnasjúkdómi hjá HIV sýktum sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atazanaviri, með eða án rítónavírs (sjá kafla 4.4).

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 2: Tafla með yfirlit yfir aukaverkanir**

| Líffærakerfi og tíðni       | Aukaverkanir                                   |
|-----------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Ónæmiskerfi</i>          |                                                |
| sjaldgæfar                  | ofnæmi                                         |
| <i>Efnaskipti og næring</i> |                                                |
| algengar                    | aukin matarlyst                                |
| sjaldgæfar                  | þyngdarminnkun, þyngdaraukning, lystarleysi    |
| <i>Geðræn vandamál</i>      |                                                |
| algengar                    | svefnleysi, óeðlilegar draumfarir              |
| sjaldgæfar                  | þunglyndi, svefntruflanir, vistarfíring, kvíði |

| Líffærakerfi og tíðni                                    | Aukaverkanir                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Taugakerfi</i>                                        |                                                                                                                                                                                                                       |
| algengar                                                 | höfuðverkur, sundl, svefnhöfði, brenglað bragðskyn                                                                                                                                                                    |
| sjaldgæfar                                               | úttaugakvilli, yfirlið, minnisleysi                                                                                                                                                                                   |
| <i>Augu</i>                                              |                                                                                                                                                                                                                       |
| mjög algengar                                            | gul augnhvíta                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Hjarta</i>                                            |                                                                                                                                                                                                                       |
| sjaldgæfar                                               | torsades de pointes <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                      |
| mjög sjaldgæfar                                          | lenging á QTc bili <sup>a</sup> , bjúgur, hjartsláttarónot                                                                                                                                                            |
| <i>Æðar</i>                                              |                                                                                                                                                                                                                       |
| sjaldgæfar                                               | háþrýstingur                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</i>                 |                                                                                                                                                                                                                       |
| sjaldgæfar                                               | andnauð                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Meltingarferi</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| mjög algengar                                            | ógleði                                                                                                                                                                                                                |
| algengar                                                 | uppköst, niðurgangur, meltingartruflanir, kviðverkir, þaninn kviður, uppþemba, munnþurrkur                                                                                                                            |
| sjaldgæfar                                               | brísbólga, magabólga, sár í munni                                                                                                                                                                                     |
| <i>Lifur og gall</i>                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| mjög algengar                                            | gula                                                                                                                                                                                                                  |
| algengar                                                 | bilirúbínaukning í blóði                                                                                                                                                                                              |
| sjaldgæfar                                               | lifrabólga, gallsteinar <sup>a</sup> , gallteppa <sup>a</sup>                                                                                                                                                         |
| mjög sjaldgæfar                                          | lifrar- og miltisstækkun, gallblöðrubólga <sup>a</sup>                                                                                                                                                                |
| <i>Húð og undirhúð</i>                                   |                                                                                                                                                                                                                       |
| algengar                                                 | útbrot                                                                                                                                                                                                                |
| sjaldgæfar                                               | kláði, regnbogaroðasótt <sup>a,b</sup> , eitrunarútbrot í húð <sup>a,b</sup> , lyfjaútbrot með eósinfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS heilkenni) <sup>a,b</sup> , ofnæmisbjúgur <sup>a</sup> , ofsakláði, hárlos |
| mjög sjaldgæfar                                          | Stevens-Johnson heilkenni <sup>a,b</sup> , vessablöðruútbrot, exem, æðavíkkun                                                                                                                                         |
| <i>Stoðkerfi og bandvefur</i>                            |                                                                                                                                                                                                                       |
| sjaldgæfar                                               | vöðvaþrautir, vöðvarýrnun, liðverkir                                                                                                                                                                                  |
| mjög sjaldgæfar                                          | vöðvakvilli                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Nýru og þvagfæri</i>                                  |                                                                                                                                                                                                                       |
| sjaldgæfar                                               | nýrnasteinar <sup>a</sup> , blóð í þvagi, próteinmiga, óeðlilega tíð þvaglát, millivefsnýrnabólga, langvinnur nýrnasjúkdómur <sup>a</sup>                                                                             |
| mjög sjaldgæfar                                          | verkur í nýrum                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Æxlunarferi og brjóst</i>                             |                                                                                                                                                                                                                       |
| sjaldgæfar                                               | brjóstastækkun hjá körlum                                                                                                                                                                                             |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> |                                                                                                                                                                                                                       |
| algengar                                                 | þreyta                                                                                                                                                                                                                |
| sjaldgæfar                                               | hiti, þróttleysi, verkur í brjósti, lasleiki                                                                                                                                                                          |
| mjög sjaldgæfar                                          | óeðlilegt göngulag (gait disturbance)                                                                                                                                                                                 |

<sup>a</sup> Þessar aukaverkanir komu fram eftir markaðssetningu, hins vegar var tíðnin metin með tölfræðiútreikningum byggðum á heildarfjölda sjúklinga sem fengu atazanavir (með eða án ritonavirs) í slembuðum samanburðarrannsóknum og öðrum tiltækum klínískum rannsóknum (n = 2.321).

<sup>b</sup> Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum fyrir nánari upplýsingar.

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome) og ónæmisbrestur*

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun vegna sýkinga af völdum einkennalausra eða leifa tækifærissýkinga. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmislifrarbólga), hins vegar er tími sem greint hefur verið frá að hafi liðið fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

### *Beindrep*

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### *Efnaskiptabreytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

### *Útbrot og tengd heilkenni*

Útbrot eru yfirleitt væg til meðalalvarleg dröfnuörðuútbrot sem koma fram á fyrstu 3 vikum meðferðar með atazanaviri.

Greint hefur verið frá Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaroðasótt (erythema multiforme), eitrunarútbrotum og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni) við notkun atazanavirs (sjá kafla 4.4).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat sem er innihaldsefni EVOTAZ dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun vegna hömlunar pípluseytingar kreatíníns. Aukning kreatíníns í sermi frá upphafsgildi sem er eingöngu vegna hamlandi áhrifa cobicistats er venjulega ekki meiri en sem nemur 0,4 mg/dl.

Í rannsókn GS-US-216-0114 dró úr áætlaðri kreatínínúthreinsun snemma í meðferð með cobicistati en eftir það urðu gildin stöðug. Meðal ( $\pm$  SD) breyting á áætluðum gaukulsíunarhraða með Cockcroft-Gault aðferð eftir 144 vikna meðferð var  $-15,1 \pm 16,5$  ml/mín. í hópnum sem fékk atazanavir örvað með cobicistati ásamt emtricitabini og tenofovir DF í fastri skammtasamsetningu, og  $-8,0 \pm 16,8$  ml/mín. í hópnum sem fékk atazanavir örvað með ritonaviri ásamt emtricitabini og tenofovir DF í fastri skammtasamsetningu.

### *Áhrif á lifur*

Í rannsókn GS-US-216-0114 var bilirúbínhækkun í blóði ( $> 1 \times$  eðlileg efri mörk) algeng: 97,7% í hópnum sem fékk atazanavir örvað með cobicistati ásamt emtricitabini og tenofovir DF í fastri skammtasamsetningu og 97,4% í hópnum sem fékk atazanavir örvað með ritonaviri ásamt emtricitabini og tenofovir DF í fastri skammtasamsetningu meðan á 144 vikna meðferð stóð. Hins vegar fékk stærra hlutfall einstaklinga í hópnum sem fékk örvun með cobicistati heildarbilirúbínhækkun  $> 2 \times$  eðlileg efri mörk en í hópnum sem fékk örvun með ritonaviri (88,0% samanborið við 80,9%). Tíðni þess að notkunar rannsóknarlyfsins var hætt vegna aukaverkana tengdum bilirúbíni var lág og svipuð í báðum hópnum (4,9% hjá hópnum sem fékk örvun með cobicistati og 4,0% í hópnum sem fékk örvun með ritonaviri). Aukning um  $> 3 \times$  eðlileg efri mörk alanín amínótransferasa eða aspartat amínótransferasa kom fram hjá 12,8% einstaklinga í hópnum sem fékk örvun með cobicistati og 9,0% hjá hópnum sem fékk örvun með ritonaviri.

### *Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður*

Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá sjúklingum sem fengu lyf sem innihéldu atazanavir og einn eða fleiri NRTI var hækkun á heildarbilirúbíni aðallega vegna hækkunar

á ótengdu bilirúbíni (87% stig 1, 2, 3 eða 4). 3 eða 4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni kom fram hjá 37% (6% stig 4). Af þeim meðferðarreyndu sjúklingum sem fengu 300 mg atazanavir einu sinni á dag með 100 mg ritonavir einu sinni á dag í 95 vikur (miðgildi) höfðu 53% 3-4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni. Af þeim sjúklingum sem höfðu ekki fengið lyfið áður og fengu atazanavir 300 mg einu sinni á dag með 100 mg ritonavir einu sinni á dag í 96 vikur (miðgildi) höfðu 48% 3-4 stigs hækkun á heildarbilirúbíni (sjá kafla 4.4).

Önnur greinileg frávík í niðurstöðum rannsókna (stig 3 eða 4) hjá  $\geq 2\%$  sjúklinga sem fengu lyf sem innihéldu atazanavir og einn eða fleiri NRTI eru: hækkaður kreatínkínasi (7%), hækkaður alanín amínótransferasi/glutamic-pyruvic transaminasi í sermi, ALT/SGPT (5%), lágt gildi hlutleysiskyrninga (5%), hækkaður aspartat amínótransferasi/glutamic-oxaloacetic transaminasi í sermi (AST/SGOT) (3%) og lípasahækkun (3%).

Tvö % sjúklinga sem fengu atazanavir fengu samtímis ALT/AST hækkun stig 3-4 og hækkun á heildarbilirúbíni stig 3-4.

### Börn

#### *Börn á aldrinum 3 mánaða til < 12 ára*

Í klínískum rannsóknum fengu börn þriggja mánaða til yngri en 18 ára meðferð með atazanaviri í að meðaltali 115 vikur. Öryggi þessara rannsókna var í heildina svipað og hjá fullorðnum. Greint var frá fyrstu gráðu (23%) og annarrar gráðu (1%) einkennalausis gáttasleglarofi hjá börnum. Þær óeðlilegu rannsóknaniðurstöður sem oftast var greint frá hjá börnum sem fengu atazanavir var hækkað heildarbilirúbín ( $\leq 2,6$  föld eðlileg efri mörk, gráða 3-4) sem kom fram hjá 45% sjúklinga.

#### *Börn á aldrinum 12 til < 18 ára og eru meira en 35 kg að þyngd*

Öryggi atazanavirs gefið ásamt cobicistati og tveimur NRTI (N = 14) var metið hjá HIV-1 sýktum veirufraðilega bældum börnum á aldrinum 12 til < 18 ára í 48 vikur í opinni klínískri rannsókn (GS-US-216-0128). Í rannsókninni var öryggi atazanavirs og cobicistats svipað og hjá fullorðnum.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C*

Meiri líkur eru á transaminasahækkun hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða C, en hjá sjúklingum án langvinnrar lifrabólgu af völdum veira. Enginn munur var á tíðni hækkaðs bilirúbíns hjá þessum sjúklingum og sjúklingum með lifrabólgu af völdum veira. Tíðni bráðrar lifrabólgu sem þarfnast meðferðar eða transaminasahækkun hjá sjúklingum sem einnig voru með langvinna lifrabólgu B eða C var sambærileg milli atazanavirs og samanburðar meðferðarinnar (sjá kafla 4.4).

#### *Sjúklingar sem eru einnig með langvinna lifrabólgu B eða lifrabólgu C veirusýkingu:*

Í GS-US-216-0114 voru 3,6% af þátttakendum með jákvæða prófun yfirborðsmótefnavaka (surface antigen positive) fyrir lifrabólgu B veiru og 5,3% voru sermijákvæðir fyrir lifrabólgu C veiru. Þátttakendur með marktækt óeðlileg lifrarpróf höfðu yfirleitt óeðlileg upphafsgildi transamínasa (AST eða ALT), undirliggjandi langvinna eða bráða lifrabólgu B eða lifrabólgu C sýkingu, samhliðameðferð með lyfjum sem hafa eituráhrif á lifur (t.d. isoniazid) eða sögu um áfengissýki eða misnotkun áfengis.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af bráðri ofskömmun EVOTAZ hjá mönnum.

Ekkert sértækt mótefni er við ofskömmun með EVOTAZ. Við ofskömmun EVOTAZ verður að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga um eiturvef. Viðhafa á almennar stuðningsaðgerðir m.a. fylgjast með lífsmörkum og hjartalínuriti ásamt því að fylgjast með klínísku ástandi sjúklings. Þar sem atazanavir og cobicistat umbrotna í miklum mæli í lifur og eru mikið próteinbundin er ólíklegt að himnuskilun komi að gagni til að til að fjarlægja lyfið svo nokkru nemi.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur.  
ATC flokkur: J05AR15

#### Verkunarháttur

EVOTAZ er föst skammtasamsetning andretróveirulyfsins atazanavirs og cobicistats sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf (pharmacokinetic enhancer).

#### *Atazanavir*

Atazanavir er azapeptíð HIV-1 próteasahemill (PI). Efnasambandið blokkar sértækt ferli Gag-Pol veirupróteina í HIV-1 sýktum frumum og kemur þannig í veg fyrir myndun fullmótaðra veirueinda og sýkingu annarra fruma.

#### *Cobicistat*

Cobicistat er sértækur verkunarháður hemill cytókróma P450 af undirgreininni CYP3A. Hömlun CYP3A miðlaðra umbrota af völdum cobicistats eykur altæka útsetningu fyrir hvarfefnum CYP3A t.d. atazanavir þar sem aðgengi er takmarkað og helmingunartími hefur styst vegna CYP3A háðra umbrota.

#### Veirueyðandi áhrif *in vitro*

#### *Atazanavir*

Atazanavir sýnir and-HIV-1 (hjá öllum flokkum sem voru prófaðir) og and-HIV-2 virkni í frumuræktun.

#### *Cobicistat*

Cobicistat hefur engin veirueyðandi áhrif.

#### Lyfhrif

#### *Áhrif cobicistats á lyfjahvörf atazanavirs*

Andretróveiruáhrif EVOTAZ eru vegna atazanavirs. Sýnt hefur verið fram á að cobicistat virki á jákvæðan hátt á lyfjahvörf atazanavirs í rannsóknnum á lyfjahvörfum. Í þessum lyfjahvarfarannsóknnum var útsetning fyrir atazanaviri 300 mg sem var örvuð með cobicistati 150 mg í samræmi við það sem sást þegar það var örvað með ritonaviri 100 mg. EVOTAZ er jafngilt atazanavir 300 mg einu sinni á dag í samsettri meðferð með cobicistat 150 mg einu sinni á dag, gefið stakt (sjá kafla 5.2).

#### Verkun og öryggi

#### *Sjúklingar með HIV-1 sem hafa ekki fengið meðferð áður*

Öryggi og verkun atazanavirs með cobicistati hjá sjúklingum með HIV-1 var metið í 3. stigs slembaðri, tvíblindri rannsókn með virkum samanburði GS-US-216-0114 hjá sjúklingum með HIV-1

með áætlaða kreatínínúthreinsun við upphaf yfir 70 ml/mín. sem höfðu ekki fengið meðferð áður (n = 692).

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu atazanavir 300 mg ásamt cobicistat 150 mg einu sinni á dag eða atazanavir 300 mg ásamt ritonaviri 100 mg einu sinni á dag, hvort um sig gefið með fastri bakgrunnsmeðferð sem innihélt tenofovir DF300 mg og emtricitabin 200 mg gefið sem tafla með fastri skammtasamsetningu. Slembiröðunin var lagskipt eftir HIV-1 RNA gildi við skimun ( $\leq 100.000$  eintök/ml eða  $> 100.000$  eintök/ml). Tíðni veirufræðilegrar svörunar var metin í báðum meðferðarhópunum og veirufræðileg svörun var skilgreind sem ógreinanlegur veirufjöldi ( $< 50$  HIV-1 RNA eintök/ml). Við upphaf var vitað að veirur væru næmar fyrir atazanaviri, emtricitabini og tenofovir DF.

Lýðfræðileg einkenni og einkenni við upphaf voru svipuð hjá hópnum sem fékk atazanavir ásamt cobicistat og hópnum sem fékk atazanavir ásamt ritonaviri. Miðgildi aldurs þátttakenda var 36 ár (bil:19-70). Miðgildi HIV-1 RNA í plasma var 4,81  $\log_{10}$  eintök/ml (bil:3,21-6,44). Miðgildi CD4+ gilda við upphaf var 352 frumur/mm<sup>3</sup> (bil 1-1455) og 16,9% voru með CD4+ gildi  $\leq 200$  frumur/mm<sup>3</sup>. Hlutfall þátttakenda með veirumagn  $> 100.000$  eintök/ml var 39,7%. Útkoma meðferðar í viku 48 og 144 í rannsókn GS-US-216-0114 er sýnd í töflu 3.

**Tafla 3: Veirufræðileg útkoma eftir slembaða meðferð í rannsókn GS-US-216-0114 viku 48<sup>a</sup> og 144<sup>b</sup>**

|                                                                                                                        | Vika 48                                                     |                                                            | Vika 144                                                    |                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        | Atazanavir<br>ásamt<br>cobicistat <sup>f</sup><br>(n = 344) | Atazanavir<br>ásamt<br>ritonavir <sup>f</sup><br>(n = 348) | Atazanavir<br>ásamt<br>cobicistat <sup>f</sup><br>(n = 344) | Atazanavir<br>ásamt<br>ritonavir <sup>f</sup><br>(n = 348) |
| <b>Veirufræðilegur árangur</b><br>HIV-1 RNA $< 50$ eintök/ml                                                           | 85%                                                         | 87%                                                        | 72%                                                         | 74%                                                        |
| Meðferðarmunur                                                                                                         | -2,2% (95% CI = -7,4%; 3,0%)                                |                                                            | -2,1% (95% CI = -8,7%; 4,5%)                                |                                                            |
| <b>Veirufræðilegur brestur<sup>c</sup></b>                                                                             | 6%                                                          | 4%                                                         | 8%                                                          | 5%                                                         |
| <b>Engar veirufræðilegar<br/>upplýsingar í viku 48 eða<br/>viku 144</b>                                                | 9%                                                          | 9%                                                         | 20%                                                         | 21%                                                        |
| Hætt að nota rannsóknarlyf<br>vegna aukaverkana eða<br>dauðsfalls <sup>d</sup>                                         | 6%                                                          | 7%                                                         | 11%                                                         | 11%                                                        |
| Hætt að nota rannsóknarlyf<br>af öðrum ástæðum og<br>síðasta fyrirbyggjandi HIV-1<br>RNA $< 50$ eintök/ml <sup>e</sup> | 3%                                                          | 2%                                                         | 8%                                                          | 10%                                                        |
| Upplýsingar vantar fyrir<br>tímabilið en rannsóknarlyfið<br>notað                                                      | 0%                                                          | 0%                                                         | $< 1\%$                                                     | $< 1\%$                                                    |

<sup>a</sup> Tímabilið vika 48 er frá degi 309 til 378 (að þeim meðtöldum)

<sup>b</sup> Tímabilið vika 144 er frá degi 967 til 1.050 (að þeim meðtöldum).

<sup>c</sup> Felur í sér einstaklinga með  $\geq 50$  eintök/ml á tímabilunum viku 48 eða 144, einstaklinga sem hættu meðferð snemma vegna lítillar eða engrar verkunar, einstaklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauðsfalls eða lítillar eða engrar verkunar og sem voru með veirugildi  $\geq 50$  eintök/ml þegar meðferð var hætt.

<sup>d</sup> Felur í sér sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkunar eða dauðsfalls á hvaða tímapunkti sem var frá degi 1 og út tímabilið ef engar veirufræðilegar upplýsingar lágu fyrir um meðferð á þessu tiltekna tímabili.

<sup>e</sup> Felur í sér einstaklinga sem hættu meðferð af öðrum ástæðum en vegna aukaverkunar, dauðsfalls eða lítillar eða engrar verkunar, t.d. drógu til baka samþykki, mættu ekki í eftirfylgni.

<sup>f</sup> Ásamt bakgrunnsmeðferð með emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg í föstum skammtasamsetningum.

Atazanavir ásamt cobicistat og emtricitabin og tenofovir DF í fastri skammtasamsetningu reyndist jafngilt í að ná HIV-1 RNA < 50 eintök/ml þegar það var borið saman við atazanavir ásamt ritonaviri og emtricitabini og tenofovir DF í fastri skammtasamsetningu.

Í rannsókn GS-US-216-0114 var meðalaukning frá upphafsgildi fyrir CD4+ gildi 213 frumur/mm<sup>3</sup> í viku 48 og 310 frumur/mm<sup>3</sup> í viku 144 hjá sjúklingum sem fengu atazanavir örvað með cobicistat og 219 frumur/mm<sup>3</sup> í viku 48 og 332 frumur/mm<sup>3</sup> í viku 144 hjá sjúklingum sem fengu atazanavir örvað með ritonaviri.

### Ónæmi

Ónæmi gegn EVOTAZ tengist atazanavir. Cobicistat velur ekki HIV veirur sem eru ónæmar vegna stökkbreytinga vegna skorts á veirueyðandi áhrifum.

#### *Atazanavir*

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem ekki höfðu verið á meðferð með andretróveirulyfjum og fengu örvað atazanavir er ISOL útskipting, stundum ásamt breytingu á A71V, merki um útskiptingu sem veldur ónæmi gegn atazanaviri. Ónæmi gegn atazanaviri var á bilinu 3,5-29-falt án vísbendinga um svipgerðarkrossónæmi gegn öðrum próteasahemlum. Sjá samantekt á eiginleikum REYATAZ fyrir frekari upplýsingar.

#### *Atazanavir ásamt cobicistat*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um þróun ónæmis gegn atazanaviri sem örvað er með cobicistati.

Í greiningu á meðferðarbresti hjá einstaklingum sem fengu atazanavir 300 mg ásamt cobicistat 150 mg í rannsókn GS-US-216-0114 út viku 144 lágu metanlegar arfgerðarupplýsingar fyrir frá þöruðum stofnum einangruðum við upphafsgildi og við meðferðarbrest fyrir öll 21 tilvik veirufræðilegs brests í hópnum (6%, 21/344). Á meðal sjúklinganna 21 mynduðu 3 skiptihvarf M184V í tengslum við ónæmi gegn emtricitabini. Enginn myndaði skiptihvörf K65R eða K70E í tengslum við ónæmi gegn tenofoviri eða nokkuð grundvallarskiptihvarf í tengslum við ónæmi gegn próteasahemlum. Í hópnum sem fékk atazanavir 300 mg ásamt ritonavir 100 mg lágu upplýsingar um arfgerð fyrir öll 19 tilvik veirufræðilegs brests fyrir (5%, 19/348). Á meðal sjúklinganna 19 myndaði einn skiptihvarf M184V í tengslum við ónæmi gegn emtricitabini og engin skiptihvörf tengd ónæmi gegn tenofoviri eða próteasahemlum komu fram.

### Börn

#### *Börn á aldrinum 3 mánaða til < 12 ára eða eru undir 35 kg að þyngd*

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á EVOTAZ við meðferð á HIV-1 sýkingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

#### *Börn á aldrinum 12 til < 18 ára og eru meira en 35 kg að þyngd*

Öryggi og verkun atazanavirs ásamt cobicistati var metið í opinni 2./3. stigs rannsókn GS-US-216-0128 hjá HIV-1 sýktum veirufræðilega bældum börnum á aldrinum 12 til < 18 ára með áætlað upphafsgildi kreatínínúthreinsunar  $\geq 90$  ml/mín. Fjórtán sjúklingar fengu atazanavir 300 mg einu sinni á dag ásamt cobicistat 150 mg einu sinni á dag ásamt bakgrunnsmeðferð með tveimur NRTI.

Miðgildi aldurs sjúklinga var 14 ár (bil: 12 til 17); miðgildi þyngdar sjúklinga var 52,7 kg (bil: 46,5 til 63,3); 71% voru karlar; 57% voru asískir, 29% voru hvítir og 14% voru svartir. Upphafsgildi HIV-1 RNA í plasma var < 50 eintök/ml hjá 13/14 þátttakendum og hjá einum þátttakanda var HIV-1 RNA í plasma = 50 eintök/ml.

Hjá sjúklingum sem fengu atazanavir + cobicistat var upphafsmiðgildi CD4+ 770 frumur/mm<sup>3</sup> (bil: 486 til 1.765) og % CD4+ var 33% (bil: 23% til 45%). Í viku 48 hélst HIV-1 RNA < 50 eintök/ml hjá 93% (13/14) sjúklinga og miðgildi breytingar á CD4+ frá upphafsgildi var -60 frumur/mm<sup>3</sup> og fyrir CD4+% -0,3%. Þrír af 14 sjúklingum voru gjaldgengir í ónæmisgreiningu: hjá einum sjúklingi var

ekki sýnt fram á ónæmi gegn próteasa eða bakrita og hjá tveimur vantaði upplýsingar vegna mistaka í greiningunni.

## 5.2 Lyfjahvörf

Ein EVOTAZ tafla jafngildir einu atazanavir hylki (300 mg) ásamt einni cobicistat töflu (150 mg) eftir einn skammt til inntöku með léttari máltíð hjá heilbrigðum einstaklingum ( $n = 62$ ).

Eftirfarandi endurspeglar lyfjahvarfaeiginleika atazanavirs í samsetningu með cobicistat, eða stakra þátta EVOTAZ.

### Frásög

Í rannsókn þar sem HIV sýktir einstaklingar ( $n = 22$ ) áttu að taka atazanavir 300 mg ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á dag með mat var gildi (meðaltal  $\pm$  SD)  $C_{max}$  fyrir atazanavir við jafnvægi  $3,9 \pm 1,9$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $AUC_{tau}$  var  $46,1 \pm 26,2$   $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$  og  $C_{tau}$   $0,80 \pm 0,72$   $\mu\text{g/ml}$ . Gildi (meðaltal  $\pm$  SD)  $C_{max}$  fyrir cobicistat við jafnvægi var  $1,5 \pm 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $AUC_{tau}$  var  $11,1 \pm 4,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$  og  $C_{tau}$   $0,05 \pm 0,07$   $\mu\text{g/ml}$  ( $n = 22$ ).

### Áhrif fæðu

Eftir stakan skammt af EVOTAZ með léttari máltíð (336 kkal, 5,1 g fita, 9,3 g prótein) varð 42% aukning á  $C_{max}$  fyrir atazanavir, 28% aukning á AUC fyrir atazanavir, 31% aukning á  $C_{max}$  fyrir cobicistat og 24% aukning á AUC fyrir cobicistat miðað við fastandi ástand. Eftir stakan skammt af EVOTAZ með fituríkri máltíð (1.038 kkal, 59 g fita, 37 g prótein) minnkaði  $C_{max}$  fyrir atazanavir um 14% án breytinga á AUC fyrir atazanavir eða útsetningu fyrir cobicistat ( $C_{max}$ , AUC) miðað við fastandi ástand. Þéttni atazanavirs í 24 klst. eftir fituríka máltíð jókst um u.þ.b. 23% vegna seinkaðs frásogs; miðgildi  $T_{max}$  jókst úr 2,0 í 3,5 klst.  $C_{max}$  minnkaði um 36% og AUC minnkaði um 25% eftir fituríka máltíð samanborið við léttu máltíð; hins vegar var þéttni atazanavirs yfir 24 klst. svipuð þegar EVOTAZ var gefið með léttari máltíð og með fituríkri máltíð. Til þess að auka aðgengi á að taka EVOTAZ með mat.

### Dreifing

#### *Atazanavir*

Þegar þéttni atazanavirs var á bilinu 100 til 10.000 ng/ml var það u.þ.b. 86% próteinbundið í sermi hjá mönnum. Atazanavir binst alfa-1-sýruglýkópróteinum (AAG) 89% og albúminu í svipuðu magni eða 86% við 1.000 ng/ml. Í fjölskammta rannsókn hjá HIV sýktum sjúklingum þar sem 400 mg atazanavir voru gefin einu sinni á dag með léttari máltíð í 12 vikur, greindist atazanavir í mænuvökva og í sæði.

#### *Cobicistat*

Cobicistat er 97 til 98% bundið plasmapróteinum hjá mönnum og meðalhluftall lyfjapéttni í plasma miðað við blóð er u.þ.b. 2.

### Umbrot

#### *Atazanavir*

Rannsóknir á mönnum og *in vitro* rannsóknir með lifrarmíkrósóm úr mönnum hafa sýnt fram á að atazanavir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 ísóensíma í ilduð umbrotsefni. Umbrotsefnin skiljast síðan út með galli sem óbundin eða glúkúroneruð umbrotsefni. Auk þess eru aðrar smávægilegar umbrotsleiðir þ.e. N-afalkýlering og vatnsrof. Tvö minniháttar umbrotsefni atazanavirs hafa fundist í blóðrásinni. Bæði eru þau óvirk gegn HIV *in vitro*.

#### *Cobicistat*

Cobicistat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A (meiri háttar)- og CYP2D6 (minni háttar)-miðlaðrar oxunar og undirgengst ekki glúkúroneringu. Eftir inntöku [ $^{14}\text{C}$ ] cobicistats voru 99% af geislavirkni í plasma óbreytt cobicistat. Lítið magn umbrotsefna greinist í þvagi og hægðum og stuðla ekki að hamlandi áhrifum cobicistats á CYP3A.

## Brotthvarf

### *Atazanavir*

Eftir einn 400 mg skammt af [<sup>14</sup>C]atazanavir kom 79% af heildargeislavirkni fram í hægðum og 13% í þvagi. U.þ.b. 20% af lyfinu á óbreyttu formi finnst í hægðum og 7% í þvagi. Eftir 800 mg skammt einu sinni á dag í 2 vikur var meðalútskilnaður lyfsins á óbreyttu formi um nýru 7%. Hjá fullorðnum sjúklingum með HIV sýkingu (n = 33, sameinaðar rannsóknir) var meðalhelmingunartími innan skammtabils atazanavirs 12 klst. við stöðuga blóðþéttni eftir 300 mg dagskammt með 100 mg ritonavir einu sinni á dag með léttari máltíð.

### *Cobicistat*

Eftir inntöku [<sup>14</sup>C] cobicistats greindist 86% af skammtinum í hægðum og 8,2% í þvagi. Miðgildi lokahelmingunartíma cobicistats í plasma eftir gjöf EVOTAZ er u.þ.b. 3 til 4 klst.

## Línulegt/ólínulegt samband

### *Atazanavir*

Lyfjahlvörf atazanavirs eru ólínuleg með aukningu á AUC og C<sub>max</sub> sem er meiri en sem nemur hlutföllum skammta á bilinu 200 mg til 800 mg einu sinni á dag.

### *Cobicistat*

Útsetning fyrir cobicistati er ólínuleg og meiri en sem nemur hlutföllum skammta á bilinu 50 mg til 400 mg, sem samræmist CYP3A hemli háðum verkunarhætti.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Skert nýrnastarfsemi*

#### Atazanavir

Hjá heilbrigðum einstaklingum var útskilnaður af gefnum skammti á óbreyttu formi um nýru u.þ.b. 7%. Engar upplýsingar um lyfjahlvörf atazanavir ásamt cobicistati hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi liggja fyrir. Atazanavir hefur verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (n = 20), þar á meðal voru sjúklingar í blóðskilun, við endurtekna 400 mg skammta einu sinni á dag. Þótt rannsóknin hafi verið takmarkandi (þ.e. þéttni óbundins lyfs var ekki rannsökuð), benda niðurstöður til að 30% til 50% lækkun sé á lyfjahlvörfum atazanavirs hjá sjúklingum sem gangast undir blóðskilun samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Verknarhættur þessarar lækkunar er ekki þekktur. (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Cobicistat

Rannsókn á lyfjahlvörfum cobicistats var gerð á einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.) sem ekki voru með HIV-1 sýkingu. Ekki varð vart við marktækan mun á lyfjahlvörfum cobicistats hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum sem er í samræmi við litla úthreinsun cobicistats um nýru.

### *Skert lifrastarfsemi*

#### Atazanavir

Umbrot og brotthvarf atazanavirs fer aðallega fram í lifur. Áhrif skertrar lifrastarfsemi á lyfjahlvörf atazanavir gefnu með cobicistati hafa ekki verið rannsökuð. Gert er ráð fyrir að þéttni atazanavirs með eða án cobicistat aukist hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Cobicistat

Umbrot og brotthvarf cobicistats er að mestu leyti um lifur. Rannsókn á lyfjahlvörfum cobicistats var gerð á einstaklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur B), sem ekki voru með HIV-1 sýkingu. Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahlvörfum cobicistats hjá einstaklingum með meðalskerta lifrastarfsemi og heilbrigðum einstaklingum. Áhrif verulega skertrar lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á lyfjahlvörf cobicistats hafa ekki verið rannsökuð.

#### *Aldraðir*

Lyfjahlvörf atazanavirs og cobicistats hvors fyrir sig eða saman hafa ekki verið metin hjá öldruðum (65 ára og eldri).

#### *Börn*

##### *Börn á aldrinum 3 mánaða til < 12 ára*

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf samsetningarinnar atazanavir og cobicistat hjá börnum á aldrinum 3 mánaða til < 12 ára.

##### *Börn á aldrinum 12 til < 18 ára og eru meira en 35 kg að þyngd*

Hjá börnum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu atazanavir örvað með cobicistati ( $n = 14$ ) í rannsókn GS-US-216-0128 var útsetning fyrir atazanaviri og cobicistati ( $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\text{max}}$  og  $C_{\text{trough}}$ ) meiri (24% til 180%) en hjá fullorðnum; en aukningin var ekki talin klínískt marktæk þar sem öryggi var svipað hjá fullorðnum og börnum.

#### *Kyn*

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahlvörfum með tilliti til kyns fyrir atazanavir og cobicistat.

#### *Kynþáttur*

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahlvörfum með tilliti til uppruna fyrir atazanavir og cobicistat.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í þriggja mánaða rannsókn á eiturverkunum á samsettri meðferð með atazanaviri og cobicistati til inntöku hjá rottum komu engar greinilegar viðbótar eða samverkandi eiturverkanir í ljós. Við samanburð á áhrifum stakra þátta var hægt að heimfæra niðurstöðurnar á annaðhvort atazanavir eða cobicistat.

Í *ex vivo* lyfjafræðirannsókn á kanínum var einangrað hjarta útsett fyrir atazanaviri, cobicistati, eða samsetningunni atazanavir og cobicistat. Hver stakur þáttur hafði áhrif á samdráttarhæfni vinstri slegils og PR lengingu við þéttni sem var a.m.k. 35-falt hærri en þéttni óbundins atazanavirs og cobicistats við  $C_{\text{max}}$  ráðlagðs skammts hjá mönnum. Gefið í samsetningu voru engin viðbótar eða samverkandi áhrif á hjarta og æðar við þéttni atazanavirs og cobicistats sem var a.m.k. 2-falt hærri en þéttni óbundins atazanavirs og cobicistats við  $C_{\text{max}}$  ráðlagðs skammts hjá mönnum.

Eftirfarandi endurspeglar niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á öryggi fyrir hvort virkt innihaldsefni EVOTAZ fyrir sig.

#### Atazanavir

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, sem gerðar voru á mús, rottum og hundum, voru aukaverkanir sem tengdust atazanaviri aðallega bundnar við lifur og voru m.a. oftast lítilsháttar/væg aukning á bilirúbíni og lifrarensímum, stækkun og blöðrumyndun í lifrarfrumum, sem og einstaka lifrarfrumudrep, eingöngu í kvenmús. Útsetning fyrir atazanaviri hjá karlmús, rottum og hundum þegar það er gefið í skömmtum sem tengjast breytingum í lifur, var a.m.k. jöfn þeim breytingum sem sjást hjá mönnum eftir 400 mg sólarhringsskammt. Þéttni atazanavirs í skömmtum sem ollu einstaka lifrarfrumudrepi hjá kvenmús var 12 sinnum meiri en í mönnum við 400 mg sólarhringsskammt. Lítilsháttar/væg aukning var á kólesteróli og glúkósa í sermi hjá rottum en ekki hjá mús og hundum.

Í *in vitro* rannsóknum var 15% hömlun á klónuðum kalíumgöngum (human) hERG við þéttni (30  $\mu\text{M}$ ) atazanavirs sem samsvarar 30-faldri þéttni á óbundnu lyfi við  $C_{\text{max}}$  hjá mönnum. Svipuð þéttni atazanavirs lengdi hrifspennu (action potential duration) ( $APD_{90}$ ) um 13% í rannsókn á Purkinje þráðum hjá kanínum. Breytingar á hjartarafriti (gúlshægsláttur, lenging á PR bili, lenging á QT bili og lenging á QRS) komu í ljós aðeins í upphafi 2 vikna rannsóknar á eituráhrif sem gerð var á hundum.

Síðari 9 mánaða rannsókn á eituráhrif á hundum sýndu engin áhrif á hjartarafrit sem tengdust lyfinu. Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka hugsanleg áhrif lyfsins á hjarta í mönnum (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hafa þarf í huga hugsanlega lengingu á PR bili ef til ofskömmtnar kæmi (sjá kafla 4.9).

Í rannsókn á frjósemi og þróun fósturvísa í kvenrottum breytti atazanavir tímgunarhring án þess að hafa áhrif á þróun eða frjósemi. Hjá rottum og kaninum kom vanskapnaður ekki fram eftir skammta sem höfðu eituráhrif á móður. Stór sár komu í ljós á maga og þörmum hjá dauðum eða dauðvona ungafullum kaninum í skömmtum fyrir móður sem eru 2 og 4 sinnum stærri en stærstu skammtar sem gefnir eru í rannsókn á áhrifum á fósturþroska. Mat á þroska rottunga fyrir og eftir fæðingu sýndi að atazanavir dró tímabundið úr þyngd afkvæma, í skömmtum sem höfðu eituráhrif á móður. Atazanavir í líkamanum við skammta sem höfðu eituráhrif á móður var a.m.k. jafnt eða aðeins meira en hjá mönnum eftir 400 mg einu sinni á dag.

Atazanavir var neikvætt í Amesprófi fyrir víxlaða stökkbreytingu, en litningafrávik komu fram *in vitro* með eða án efnaskiptavirkni. Atazanavir var einnig neikvætt í smákjarnaprófi í beinmerg í *in vivo* rannsókn á rottum og DNA skemmd í skeifugörn (comet assay) svo og í DNA viðgerðarprófi við lifur í plasma- og vefjaþéttni sem var meiri en veldur litningabroti (clastogenic) *in vitro*.

Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum atazanavirs á mýs og rottur, er aukin tíðni góðkynja lifraræxla, hjá kvenmúsum eingöngu. Þessi aukna tíðni góðkynja lifraræxla í kvenmúsum er að öllum líkindum afleiðing breytinga vegna eituráhrifa á lifur og sýnt er fram á með frumudauða og álitid er að það hafi enga þýðingu hjá mönnum í venjulegum læknanlegum skömmtum. Æxlismyndun fannst hvorki hjá karlmúsum né hjá rottum.

Atazanavir jók ógegnsæi hornhimnu í nautgripum í *in vitro* í augnertingarprófi, sem bendir til hugsanlegra ertandi áhrifa á augu við beina snertingu.

### Cobicistat

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og eiturverkunum á æxlun og þroska. Ekki varð vart við fósturskemmandi áhrif í rannsóknum á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Hjá rottum varð vart við breytingar á beinmyndun í hryggsúlu og bringubeini fóstura við skammta sem höfðu verulegar eiturverkanir hjá móður.

*Ex vivo* rannsóknir á kaninum og *in vivo* rannsóknir á hundum gefa til kynna að lítil hætta sé á QT lengingu með cobicistati og að það lengi hugsanlega örlítið PR bilið og dragi úr virkni vinstri slegils við meðaltalsþéttni sem er minnst 10-falt meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg dagsskammt.

Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum cobicistats hjá rottum sýndi sérstakar líkur á æxlismyndun hjá þessari tegund sem ekki er talin eiga við um menn. Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum sýndi engin krabbameinsvaldandi áhrif.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

örkristallaður sellulósi (E460(i))  
kroskarmellósi natríum (E468)  
natríumsterkjuglýkólat  
krospóvídon (E1202)  
stearic sýra (E570)

magnesium stearat (E470b)  
hýdroxýprópýl sellulósi (E463)  
kísiltvíoxíð (E551)

#### Filmuhúð

hýprómellósi (hýdroxýprópýl metýl sellulósi, E464)  
títantvíoxíð (E171)  
talkúm (E553b)  
triacetín (E1518)  
rautt járnóxið (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 30 °C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Háþéttni fjöletýlen (HDPE) glas með öryggisloki úr fjölprópýleni. Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og kísilgel þurrkhylki.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: Askja með einu glasi sem inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur og askja sem inniheldur 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1025/001-002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. júlí 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. mars 2020

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****TEXTI Á ÖSKJU OG MIÐA Á GLASI****1. HEITI LYFS**

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmhúðaðar töflur  
atazanavir/cobicistat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 300 mg atazanavir (sem súlfat) og 150 mg cobicistat.

**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmhúðaðar töflur  
90 (3 glös með 30) filmhúðaðar töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 30 °C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/15/1025/001 30 filmuhúðaðar töflur  
EU/1/15/1025/002 90 (3 glös með 30) filmuhúðaðar töflur

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

evotaz

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### EVOTAZ 300 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur atazanavir/cobicistat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EVOTAZ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EVOTAZ
3. Hvernig nota á EVOTAZ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EVOTAZ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um EVOTAZ og við hverju það er notað

EVOTAZ inniheldur tvö virk efni:

- **atazanavir er veirueyðandi (eða andretróveiru) lyf.** Það er í flokki lyfja sem eru kölluð *próteasahemlar*. Þessi lyf hafa stjórn á HIV sýkingu (human immunodeficiency virus) með því að stoppa framleiðslu próteins sem HIV þarf til að fjölga sér. Það dregur úr magni HIV í líkamanum og styrkir þannig ónæmiskerfið. Þannig dregur atazanavir úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingu.
- **cobicistat verkar sem örvi (hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf) sem stuðlar að því að bæta áhrif atazanavirs.** Cobicistat meðhöndlar ekki beinlínis HIV en örvar magn atazanavirs í blóði. Það gerir það með því að hægja á niðurbroti atazanavirs þannig að það er lengur í líkamanum.

EVOTAZ má nota handa fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri og a.m.k. 35 kg að þyngd) sem eru sýktir af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)). Það er notað í samsettri meðferð með öðrum lyfjum sem ráðast gegn HIV sýkingu til að hjálpa til við að ná stjórn á HIV sýkingunni. Læknirinn ákveður hvernig samsett meðferð með EVOTAZ hentar þér best.

#### 2. Áður en byrjað er að nota EVOTAZ

Ekki má nota EVOTAZ

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir atazanaviri, cobicistati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- **ef þú ert með meðalalvarlegan/alvarlegan lifrarsjúkdóm**
- **ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:** sjá einnig *Notkun annarra lyfja samhliða EVOTAZ* rifampicin, (sýklalyf notað við berklum)
  - carbamazepin, fenóbarbital og fenýtóín (notað til að koma í veg fyrir flog)
  - apalútamíð, encorafenib, ivosidenib (krabbameinslyf)
  - astemizol eða terfenadin (algeng lyf við ofnæmi, hugsanlega fáanleg án lyfseðils), cisaprið (notað við bakflæði, stundum kallað brjóstsvíði), primozið (notað við geðklofa), amiodaron, dronedaron, kínidín, lidocain (stungulyf) eða bepridil (notað við

- hjartsláttartruflunum), ergotamin, dehydroergotamin, ergonavin, ergometrin og metylergonavin (notað við höfuðverk) og alfuzosin (notað við blóðruhálskirtilsstækkun)
- quetiapín (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi); lurasidon (notað við geðklofa)
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúrulyf)
- triazolam og midazolam til inntöku (notað til að auðvelda fólki að sofna og/eða draga úr kvíða)
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (notuð til að draga úr kólesteróli í blóði)
- avanafil (notað við risvandamálum)
- colchicin (notað við þvagsýrugigt), ef þú ert með nýrna og/eða lifrarsjúkdóm
- dabigatran og ticagrelor (notuð til að koma í veg fyrir og draga úr blóðtappamyndun)
- Lyf sem innihalda grazoprevir þ.m.t. elbasvir/grazoprevir föst skammtasamsetning og glecaprevir/pibrentasvir föst skammtasamsetning (notað við langvinnri lifrabólgu C)

Ekki skal taka sildenafil ásamt EVOTAZ þegar sildenafil er notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi. Sildenafil er einnig notað við rístruflunum. Láttu lækinn vita ef þú notar sildenafil við rístruflunum.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sumum sjúklingum áður en og þegar EVOTAZ er notað. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en EVOTAZ er notað.

**EVOTAZ læknar ekki HIV sýkingu.** Þú getur haldið áfram að fá sýkingar og önnur óþægindi tengd HIV sýkingu.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við hjá þér:

- ef þú ert með lifrarsjúkdóm
- ef fram koma einkenni gallsteina (verkur í hægri síðu). Greint hefur verið frá gallsteinum hjá sjúklingum sem taka atazanavir, sem er hluti af EVOTAZ.
- ef þú ert með dreyrasýki tegund A eða B. Blæðingar geta verið auknar.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða þarft að gangast undir blóðskilun. Greint hefur verið frá nýrnasteinum hjá sjúklingum sem taka atazanavir sem er hluti af EVOTAZ. Ef merki eða einkenni nýrnasteina koma fram (verkur í síðu, blóð í þvagi, verkur við þvagli) skaltu samstundis láta lækinn vita.
- ef þú tekur getnaðarvarnatöflur. Ef þú hefur nýlega notað getnaðarvörn til inntöku eða plástur sem getnaðarvörn skaltu nota viðbótargetnaðarvörn eða aðra gerð getnaðarvarna (t.d. smokk).

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að and-HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu. Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta sjálfsnæmissjúkdómar (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andrétróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andrétróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í

mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækinn vita.

Aukið magn bilirúbíns í blóði hefur komið í ljós hjá sjúklingum sem fá EVOTAZ. Það getur lýst sér með lítilsháttar gulleitri húð eða augnhvítu. Ef þessi einkenni koma fram skaltu láta lækinn vita.

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, m.a. Stevens-Johnson heilkenni hjá sjúklingum sem nota EVOTAZ. Ef útbrot koma fram skaltu tafarlaust láta lækinn vita.

EVOTAZ getur haft áhrif á starfsemi nýrnanna.

Ef þú tekur eftir breytingu á hjartslætti skaltu láta lækinn vita.

## Börn

**Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða sem eru undir 35 kg að þyngd þar sem notkun EVOTAZ var ekki rannsökuð hjá þessu þýði.**

## Notkun annarra lyfja samhliða EVOTAZ

**Ekki má taka EVOTAZ með ákveðnum lyfjum.** Þessi lyf eru talin upp undir Ekki má nota EVOTAZ í byrjun kafla 2.

Til eru lyf sem ekki á að taka með eða gætu þarfnast skammtaöðlögunar þegar þau eru tekin með EVOTAZ. Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að nefna eftirtalin lyf:

- lyf sem innihalda ritonavir eða cobicistat (örvar)
- önnur lyf við HIV sýkingu (t.d. indinavir didanosin, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamid, efavirenz, etravirin, nevirapin og maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (notað við lifrabólgu C)
- sildenafil, vardenafil eða tadalafil (lyf við rístruflunum)
- ef þú notar getnaðarvarnatöflur (pilluna). Þú skalt einnig nota viðbótargetnaðarvörn eða aðra tegund getnaðarvarnar (t.d. smokk).
- öll lyf sem eru notuð við sjúkdómum sem tengjast magasýru (brjóstsviði) (t.d. sýrubindandi lyf, H<sub>2</sub> blokkar t.d. famotidin og prótonpumpuheimlar t.d. omeprazol)
- disopyramíð, flecainíð, mexiletín, propafenon, digoxín, bosentan, amlodipín, felodipín, nifedipín, nifedipín, verapamíl, diltiazem, metoprolol og timolol (blóðþrýstingslækkandi lyf, lyf sem hægja á hjartslætti eða við hjartsláttartruflunum)
- atorvastatín, pravastatín, flúvastatín, pitavastatín og rosuvastatín (notað til að draga úr kólesteróli í blóði)
- salmeterol (notað við astma)
- ciclosporín, tacrolímús og sírólímús (ónæmisbælandi lyf)
- ákveðin sýklalyf (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol og fluconazol (sveppalyf)
- metformín (notað við sykursýki af tegund 2)
- warfarín apixaban, clopidogrel, edoxaban og rivaroxaban (notuð til að koma í veg fyrir blóðkekki)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastín og vincristín (krabbameinslyf)
- trazodon (notað við þunglyndi)
- perphenazín, risperidon, thioridazín, midazolam (stungulyf), buspíron, clorazepat, díazepam, estazolam, flurazepam og zolpidem (notað við röskunum í taugakerfi)
- buprenorfín (notað við ópíumfíkn og verkjum)
- elagolix (notað til að meðhöndla sársauka af völdum legslímuvillu)
- fostamatinib (notað til að meðhöndla fullorðna með lítinn fjölda blóðflagna)

Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú notar: barkstera þ.m.t. dexametason, betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og

ristilbólgu, bólgusjúkdómum í augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir læknisfræðilegt mat og þannig að lækningin fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.

### **Meðganga og brjóstagjöf**

EVOTAZ á ekki að nota á meðgöngu vegna þess að magn lyfsins í blóði getur verið minna á meðgöngu og ekki er víst að það sé nægjanlegt til þess að hafa stjórn á HIV. Læknirinn ávísar öðrum lyfjum ef þú verður þunguð meðan á töku EVOTAZ stendur.

Atazanavir, annað virka efnið í EVOTAZ, skilst út með brjóstamjólk. Ekki er þekkt hvort cobicistat, hitt virka efnið í EVOTAZ, skiljist út í brjóstamjólk en sýnt hefur verið fram á í dýrarannsóknunum að það skilst út með mjólk. Sjúklingar skulu ekki vera með börn á brjósti meðan á notkun EVOTAZ stendur.

***Ekki er mælt með*** brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagjöf ***átt þú að ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.***

### **Akstur og notkun véla**

Nokkrir sjúklingar hafa greint frá sundli meðan á töku atazanavirs eða cobicistats, sem eru virku efnin í EVOTAZ, stóð. Ef þú finnur fyrir sundli eða vöðvum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar og hafa tafarlaust samband við lækinn.

## **3. Hvernig nota á EVOTAZ**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Þannig getur þú verið viss um að fullum áhrifum sé náð og minni líkur eru á að veiran myndi ónæmi fyrir meðferðinni.

Ráðlagður skammtur af EVOTAZ fyrir fullorðna og unglinga (12 ára og eldri og a.m.k. 35 kg að þyngd) er ein tafla til inntöku á sólarhring með mat, ásamt öðrum lyfjum við meðferð á HIV-smiti. Þar sem töflurnar eru vondar á bragðið skal gleypa töfluna heila, ekki má mylja eða tyggja töflurnar. Þetta hjálpar þér að ganga úr skugga um að þú fáið allan skammtinn.

### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef of stór skammtur af EVOTAZ er tekinn fyrir slysi skaltu samstundis leita ráða hjá læknum eða næsta sjúkrahúsi.

### **Ef gleymist að taka EVOTAZ**

Ef gleymist að taka EVOTAZ og innan við 12 klst. hafa liðið skaltu tafarlaust taka skammtinn með mat og taka síðan næsta áætlaða skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 12 klst. hafa liðið frá því að þú áttir að taka EVOTAZ skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist. Heldur skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda næsta skammt. Mikilvægt er að missa ekki úr skammt af EVOTAZ eða öðrum HIV lyfjum.

### **Ef hætt er að nota EVOTAZ**

Ekki á að hætta að taka EVOTAZ án þess að tala við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þess vegna er mjög mikilvægt að segja læknum frá öllum breytingum á heilsufari.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fyrir við töku EVOTAZ

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- gulnun húðar eða augnhvítu
- ógleði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

- aukið bilirúbín í blóði
- uppköst, niðurgangur, kviðverkir eða óþægindi, meltingartruflanir, þaninn kviður, loft (vindgangur)
- höfuðverkur, sundl
- óhemjumikil þreyta
- aukin matarlyst, afbrigðilegt bragðskyn, munnþurrkur
- svefnerfiðleikar, óeðlilegir draumar, syfja
- útbrot

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

- lífshættulegar hjartsláttartruflanir (torsade de pointes)
- ofnæmi
- lifrabólga
- brisbólga, magabólga
- ofnæmisviðbrögð m.a. útbrot, hár hiti, hækkun lifrarensíma, sem kemur fram í blóðprófum, aukning á ákveðnum hvítum blóðkornum og/eða eitlastækkanir (sjá kafla 2)
- verulegur þroti í húð og öðrum vefjum yfirleitt í vörum og í augum
- yfirlið, hár blóðþrýstingur
- brjóstverkur, almenn vanlíðan, hiti
- mæði
- nýrnasteinar, nýrnabólga, blóð í þvagi, prótein í þvagi, aukin tíðni þvagláta, langvinnur nýrnasjúkdómur
- gallsteinar
- vöðvarýrnun, liðverkir, vöðvaverkir
- brjóstastækkun hjá körlum
- þunglyndi, kvíði, svefntruflanir
- óvenjuleg þreyta eða slappleiki
- lystarleysi, þyngdartap, þyngdaraukning
- vistarfíring, minnisleysi
- dofi, máttleysi, stingir eða verkir í hand- og fótleggjum
- munnsár og áblástur
- útbrot með kláða, óvenjulegt hárlos eða -þynning, kláði

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

- ofnæmisviðbrögð m.a. alvarleg húðútbrot, hár hiti og eitlastækkanir (Stevens-Johnson heilkenni, sjá kafla 2)
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur (QTc lenging)
- lifrar- og miltisstækkun
- gallblöðrubólga
- verkur í nýrum
- þroti
- sýnileg vökvasöfnun undir húð, húðútbrot, æðavíkkun
- óeðlilegt göngulag
- vöðvaverkir, eymsli í vöðvum eða máttleysi sem tengist ekki áreynslu

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á EVOTAZ

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum, öskjunni eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### EVOTAZ inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru atazanavir og cobicistat. Hver filmuhúðaða tafla inniheldur 300 mg atazanavir (sem súlfat) og 150 mg cobicistat.
- Önnur innihaldsefni eru:  
*Töflukjarni* - örkristallaður sellulósi (E460(i)), kroskarmellósi natríum (E468), natríumsterkjuglýkólat, krosþóvídon (E1202), stearic sýra (E570), magnesíum stearat (E470b), hýdroxýprópýl sellulósi (E463), kísiltvíoxíð (E551)  
*Filmuhúð* - hypromellósi (hýdroxýprópýl metýl sellulósi, E464), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b), triacetín (E1518), rautt járnnoxíð (E172).

### Lýsing á útliti EVOTAZ og pakkningastærðir

EVOTAZ filmuhúðaðar töflur eru bleikar, sporöskjulaga, tvíkúptar um það bil 19 mm x 10,4 mm í þvermál með áletruninni „3641“ á annarri hliðinni og án áletrunar á hinn hliðinni.

EVOTAZ filmuhúðaðar töflur eru í glösum með 30 töflum. Eftirtaldar pakkningastærðir eru fáanlegar: askja með einu glasi með 30 filmuhúðuðum töflum og askja með 90 (3 glös með 30) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.