

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

EVOTAZ 300 mg/150 mg-tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder atazanavirsulfat tilsvarende 300 mg atazanavir og 150 mg kobicistat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Rosa, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett med omtrentlige dimensjoner på 19 mm x 10,4 mm, merket med «3641» på den ene siden og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

EVOTAZ er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte voksne og ungdom (12 år eller eldre med kroppsvekt på minst 35 kg) uten kjente mutasjoner assosiert med resistens mot atazanavir (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av en lege med erfaring innen behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen med EVOTAZ for voksne og ungdom (12 år eller eldre med kroppsvekt på minst 35 kg) er én tablett én gang daglig som tas oralt med mat (se pkt. 5.2).

Råd ved glemte doser

Dersom det er 12 timer eller mindre fra tidspunktet den glemte dosen med EVOTAZ vanligvis tas, skal pasienter instrueres til å ta den forskrevne dosen med EVOTAZ sammen med mat så snart som mulig. Dersom dette oppdages senere enn 12 timer etter tidspunktet den vanligvis tas, skal den glemte dosen ikke tas og pasienten skal gjenoppta den vanlige doseringsplanen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på den svært begrensede renale eliminasjonen av kobicistat og atazanavir kreves ingen spesielle forsiktighetsregler eller dosejusteringer for EVOTAZ hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

EVOTAZ anbefales ikke til pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Kobicistat har vist seg å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin uten å påvirke faktisk renal glomerulær funksjon. EVOTAZ bør ikke initieres hos pasienter med kreatininclearance på mindre enn 70 ml/min dersom noen samtidig administrerte legemidler (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisprosil eller adefovir) krever dosejustering basert på kreatininclearance (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen farmakokinetiske data vedrørende bruk av EVOTAZ hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Atazanavir og kobicistat metaboliseres av det hepatiske system. Atazanavir bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon. Atazanavir må imidlertid ikke brukes hos pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) til alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering av kobicistat er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Kobicistat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og anbefales ikke til disse pasientene.

EVOTAZ bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. EVOTAZ må ikke brukes hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Barn fra fødsel til 3 måneder

EVOTAZ bør ikke brukes til barn under 3 måneder av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet, spesielt med tanke på den potensielle risikoen for kernikterus assosiert med atazanavir-komponenten.

Barn fra 3 måneder til < 12 år eller med kroppsvekt < 35 kg

Sikkerhet og effekt av EVOTAZ hos barn under 12 år eller kroppsvekt på under 35 kg har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Graviditet og etter fødsel

Behandling med EVOTAZ under graviditet resulterer i lav eksponering for atazanavir. Behandling med EVOTAZ skal derfor ikke påbegynnes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med EVOTAZ bør bytte til en alternativ behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).

Administrasjonsmåte

EVOTAZ skal tas oralt med mat (se pkt. 5.2). Den filmdrasjerte tabletten skal svelges hel og må ikke tygges, brytes opp, deles eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av legemidler som er sterke induktorer av CYP3A4-isoformene til cytokrom P450, på grunn av mulig tap av terapeutisk effekt og utvikling av mulig resistens (se pkt. 4.5); samtidig administrering er kontraindisert med, men ikke begrenset til, følgende legemidler:

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin (antiepileptika)
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) (plantebasert legemiddel)
- rifampicin (antimykobakterielt)
- apalutamid, enkorafenib, ivosidenib (antineoplastiske midler)

Samtidig administrering av de følgende legemidlene på grunn av mulige alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5); samtidig administrering er kontraindisert med, men ikke begrenset til, følgende legemidler:

- kolkisin, når det brukes hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (giktmiddel) (se pkt. 4.5)
- sildenafil - når det brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.5 og 4.4 for samtidig administrering til behandling av erektil dysfunksjon), avanafil (PDE5-hemmere)
- dabigatran (antikoagulant)
- simvastatin og lovastatin (HMG-CoA-reduktasehemmere) (se pkt. 4.5)

- lomitapid (lipidmodifiserende middel)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert den faste dosekombinasjonen elbasvir/grazoprevir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon) (se pkt. 4.5)
- glekaprevir/pibrentasvir fast dosekombinasjon (se pkt. 4.5)
- substrater for CYP3A4 eller UGT1A1-isoformen av UDP-glukoronyltransferase, som har et smalt terapeutisk vindu; samtidig administrering er kontraindisert med, men ikke begrenset til, følgende legemidler:
 - alfuzosin (alfa-1-adrenoreseptorantagonist)
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, systemisk lidokain (antiarytmika/antianginøse legemidler)
 - atemizol, terfenadin (antihistaminer)
 - cisaprid (middel for gastrointestinal motilitetsregulering)
 - ergotderivater (f. eks. dihydroergotamin, ergometrin, metylergovinin)
 - pimozid, kvetiapin, lurasidon (antipsykotika/nevroleptika) (se pkt. 4.5)
 - tikagrelor (hemmer av plateaggregering)
 - triazolam, midazolam administrert oralt (sedativa/hypnotika) (for forsiktighetsregler ved parental administrering av midazolam, se pkt. 4.5).

Moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Valget av EVOTAZ til pasienter bør baseres på individuell testing av viral resistens og pasientens behandlingshistorikk (se pkt. 5.1).

Graviditet

Behandling med atazanavir/kobicistat 300 mg/150 mg under det andre og tredje trimester har vist å resultere i lav eksponering for atazanavir. Nivåer av kobicistat synker, noe som kan føre til utilstrekkelig boostereffekt. Den betydelige reduksjonen i eksponering for atazanavir kan resultere i virologisk svikt og økt risiko for overføring av hiv-infeksjon fra mor til barn. Behandling med EVOTAZ skal derfor ikke påbegynnes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med EVOTAZ bør bytte til en alternativ behandling (se pkt. 4.2 og 4.6).

Pasienter med andre samtidige sykdommer

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av EVOTAZ er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. EVOTAZ må brukes med forsiktighet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Atazanavir

Atazanavir metaboliseres primært hepatisk og høyere plasmakonsentrasjoner er sett hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhet og effekt av atazanavir er ikke fastslått hos pasienter med signifikante underliggende leversykdommer. Pasienter med kronisk hepatitt B eller C, som samtidig får antiretroviral behandling, er utsatt for større risiko for alvorlige og potensielt fatale hepatiske bivirkninger (se pkt. 4.8). Se også de relevante preparatomtalene for disse legemidlene når det gjelder samtidig antiviral behandling av hepatitt B eller C.

Pasienter med tidligere leverdysfunksjon eller pasienter med kronisk aktiv hepatitt har en økt hyppighet av unormale leverfunksjoner under antiretroviral kombinasjonsbehandling og bør overvåkes i henhold til vanlig praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, må avbrudd eller seponering av behandlingen vurderes.

Kobicistat

Kobicistat har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon

EVOTAZ er ikke anbefalt hos pasienter som får hemodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Effekt på estimert kreatininclearance

Kobicistat har vist seg å redusere estimert kreatininclearance på grunn av tubulær sekresjon av kreatinin. Denne effekten på serumkreatinin som medfører en redusert estimert kreatininclearance, bør tas i vurdering når EVOTAZ administreres til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes som en veiledning i behandlingen, inkludert dosejusteringer av samtidig administrerte legemidler. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for kobicistat.

EVOTAZ bør ikke initieres hos pasienter med kreatininclearance på mindre enn 70 ml/min dersom ett eller flere samtidig administrerte legemidler krever dosejustering basert på kreatininclearance (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproksil eller adefovir, se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Fordi atazanavir og kobicistat har høy plasmaproteinbinding, er det usannsynlig at de vil bli fjernet i betydelig grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det er for tiden utilstrekkelige data for å kunne fastslå om samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og kobicistat er assosiert med en større risiko for renale bivirkninger sammenliknet med regimer som inkluderer tenofovirdisoproksil uten kobicistat.

QT-forlengelse

Doserelaterte asymptomatiske forlengelser av PR-intervaller med atazanavir, en bestanddel i EVOTAZ, har blitt sett i kliniske studier. Man bør være varsom med legemidler som er kjent for å indusere PR-forlengelser. Hos pasienter som allerede har overledningsproblemer (2. grads eller høyere atrioventrikulært blokk eller kompleks grenblokk), bør EVOTAZ brukes med varsomhet og bare hvis fordelene er større enn risikoen (se pkt. 5.1). Det må utvises spesiell forsiktighet når EVOTAZ forskrives sammen med legemidler som har potensial til å forlenge QT-intervallet og/eller hos pasienter med tidligere eksisterende risikofaktorer (bradykardi, medfødt QT-forlengelse, elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.8 og 5.3).

Hemofilipasienter

Det har vært rapporter om økt blødning, deriblant spontane hematomer i huden og hemartroser, hos pasienter med hemofili A og B som ble behandlet med proteasehemmere. Hos noen pasienter ble det i tillegg gitt faktor VIII. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene ble behandling med proteasehemmere fortsatt eller startet på nytt hvis behandlingen var seponert. En årsakssammenheng er antydnet, selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningsrisiko.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

I kliniske studier har atazanavir vist seg å indusere dyslipidemi i mindre grad enn komparatorerne.

Hyperbilirubinemi

Reversible økninger i indirekte (ukonjugert) bilirubin forbundet med hemming av UDP-glukuronosyl-transferase (UGT) har forekommet hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Økning i levertransaminaser som forekommer med økning av bilirubin hos pasienter som får

EVOTAZ bør evalueres for alternative etiologier. Annen antiretroviral behandling enn EVOTAZ bør kanskje vurderes dersom gulsott eller skleral ikterus er uakseptabelt for en pasient.

Indinavir er også forbundet med indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinemi på grunn av hemming av UGT. Det er ikke foretatt studier av kombinasjoner av EVOTAZ og indinavir. Samtidig administrasjon av disse legemidlene anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Gallesteinssykdom

Gallesteinssykdom har vært rapportert hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Noen pasienter trengte sykehusinnleggelse for ytterligere behandling og noen hadde komplikasjoner. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på gallesteinssykdom, må det vurderes å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen.

Kronisk nyresykdom

Kronisk nyresykdom er rapportert etter markedsføring hos hiv-infiserte pasienter behandlet med atazanavir, med eller uten ritonavir. En stor prospektiv observasjonsstudie har vist en sammenheng mellom økt forekomst av kronisk nyresykdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-holdig regime hos hiv-infiserte pasienter med opprinnelig normal eGFR. Denne sammenheng ble observert uavhengig av eksponering for tenofovirdisoproksil. Pasientens nyrefunksjon bør overvåkes regelmessig gjennom hele behandlingen (se pkt. 4.8).

Nyresteinsykdom

Nyresteinsykdom har vært rapportert hos pasienter som får atazanavir (se pkt. 4.8). Noen pasienter trengte sykehusinnleggelse for ytterligere behandling og noen hadde komplikasjoner. I noen tilfeller har nyresteinsykdom vært forbundet med akutt nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon. Hvis det oppstår tegn eller symptomer på nyresteinsykdom, må det vurderes å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen.

Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus-retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immunreaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

Utslett og assosierte syndromer

Utslett er vanligvis lette til moderate makulopapulære huderupsjoner som forekommer innen de 3 første ukene etter oppstart av behandling med atazanavir, en bestanddel i EVOTAZ.

Stevens-Johnson syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske huderupsjoner og legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) har blitt rapportert hos pasienter som fikk atazanavir. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer, og observeres nøye for hudreaksjoner. EVOTAZ og ethvert annet legemiddel som inneholder atazanavir skal seponeres dersom alvorlig utslett utvikles.

Tidlig diagnostisering og umiddelbar seponering av mistenkte legemidler er den beste måten å håndtere slike tilfeller på. Behandling med EVOTAZ må ikke gjenopptas dersom pasienten har utviklet SJS eller DRESS forbundet med bruk av EVOTAZ.

Samtidig administrering med andre antiretrovirale legemidler

EVOTAZ er indisert til bruk i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infeksjon. EVOTAZ bør ikke brukes i kombinasjon med preparater som inneholder de samme virkestoffene inkludert atazanavir, kobicistat eller kombinasjonspreparater som inneholder kobicistat. EVOTAZ bør ikke brukes i kombinasjon med et annet antiviralt legemiddel som krever farmakokinetisk forsterkning (f. eks. en annen proteasehemmer eller elvitegravir) siden doseringsanbefalinger for slike kombinasjoner ikke har blitt fastslått og kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir og/eller det andre antiretrovirale legemidlet. Dette kan medføre tap av terapeutisk effekt og utvikling av resistens. Samtidig administrering av EVOTAZ og andre proteasehemmere anbefales ikke. Fordi atazanavir er en bestanddel i EVOTAZ, anbefales ikke samtidig administrering av EVOTAZ og nevirapin eller efavirenz (se pkt. 4.5).

EVOTAZ bør ikke brukes i kombinasjon med ritonavir eller legemidler som inneholder ritonavir på grunn av liknende farmakologiske effekter av kobicistat og ritonavir på CYP3A (se pkt. 4.5).

Interaksjoner med andre legemidler

Atazanavir metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Kobicistat er en kraftig mekanismebasert CYP3A-hemmer og et CYP3A-substrat. Samtidig administrering av EVOTAZ og legemidler som induserer CYP3A4 er kontraindisert eller ikke anbefalt (se pkt. 4.3 og 4.5), da det i tillegg til redusert plasmakonsentrasjoner av atazanavir på grunn av indusering av CYP3A4, kan resultere i plasmakonsentrasjoner av kobicistat som ikke er tilstrekkelige for å oppnå farmakoforsterkning av atazanavir.

Økte plasmakonsentrasjoner av legemidler som metaboliseres av CYP3A (inkludert atazanavir) er observert ved samtidig administrering med kobicistat. Høyere plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte legemidler kan resultere i økte eller forlengede terapeutiske effekter eller bivirkninger. For legemidler som metaboliseres av CYP3A, kan disse forhøyede plasmakonsentrasjonene potensielt føre til alvorlige, livstruende eller fatale hendelser (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig administrering av EVOTAZ med legemidler som hemmer CYP3A, kan redusere clearance av atazanavir og kobicistat og resulterer i økte plasmakonsentrasjoner av atazanavir og kobicistat (se pkt. 4.5).

Til forskjell fra ritonavir er ikke kobicistat en induktor av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Ved bytte fra atazanavir forsterket med ritonavir til EVOTAZ, må forsiktighet utvises i de to første ukene av behandlingen med EVOTAZ. Dette gjelder særlig dersom dosene til noen av de samtidig administrerte legemidlene har blitt titrert eller justert under bruk av ritonavir som en farmakoforsterker (se pkt. 4.5).

Kobicistat er en svak hemmer av CYP2D6 og metaboliseres i liten grad av CYP2D6. Samtidig administrering med EVOTAZ kan øke plasmakonsentrasjonene av legemidler som metaboliseres av CYP2D6 (se pkt. 4.3 og 4.5).

Fordi atazanavir er en bestanddel i EVOTAZ anbefales ikke kombinasjonen av EVOTAZ og atorvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hemmere som brukes til behandling av erektil dysfunksjon

Særlig forsiktighet bør utvises ved forskrivning av PDE-5-hemmere (sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil) for behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får EVOTAZ. Samtidig administrering av EVOTAZ med disse legemidlene forventes å øke konsentrasjonen av disse vesentlig og kan føre til PDE-5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av vorikonazol og EVOTAZ med ritonavir anbefales ikke med mindre en fordel/risiko-vurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av EVOTAZ og flutikason eller andre glukokortikosteroider som metaboliseres av CYP3A4 anbefales ikke med mindre den potensielle fordelen av behandling oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av EVOTAZ og warfarin har potensial til å gi alvorlig/eller livstruende blødning grunnet økt plasmakonsentrasjon av warfarin. Overvåking av International Normalised Ratio (INR) anbefales (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av EVOTAZ med protonpumpehemmere (PPIs) anbefales ikke på grunn av redusert løselighet av atazanavir, da intragastrisk pH øker med PPIs (se pkt. 4.5).

Forholdsregler ved antikonsepsjon

Plasmakonsentrasjonen av drospirenon er økt etter administrering av drospirenon/etinylostradiol sammen med atazanavir/kobicistat. Dersom drospirenon/etinylostradiol administreres samtidig med atazanavir/kobicistat, anbefales klinisk overvåking på grunn av muligheten for hyperkalemi.

Data er ikke tilgjengelig for å gi anbefalinger vedrørende samtidig bruk av EVOTAZ med andre orale antikonseptiva. Alternative typer prevensjon (ikke-hormonell) bør vurderes (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier med EVOTAZ har blitt utført. Fordi EVOTAZ inneholder atazanavir og kobicistat kan enhver interaksjon som er identifisert med hvert enkelt av disse virkestoffene oppstå ved bruk av EVOTAZ.

Komplekse eller ukjente mekanismer ved legemiddelinteraksjoner hindrer ekstrapolering av legemiddelinteraksjoner for ritonavir til visse legemiddelinteraksjoner for kobicistat. Anbefalingene som er gitt for samtidig bruk av atazanavir og andre legemidler kan derfor avvike avhengig av om atazanavir er forsterket med ritonavir eller kobicistat. Særlig er atazanavir forsterket med kobicistat mer sensitivt for CYP3A-indusering (se pkt. 4.3 og interaksjonstabellen). Forsiktighet må også utvises ved førstegangsbehandling ved bytte av farmakoforsterker fra ritonavir til kobicistat (se pkt. 4.4).

Legemidler som påvirker eksponering for atazanavir/kobicistat

Atazanavir metaboliseres i leveren via CYP3A4.

Kobicistat er et CYP3A-substrat og metaboliseres i liten grad av CYP2D6.

Kontraindisert samtidig bruk

Samtidig administrering av EVOTAZ med legemidler som er sterke induktorer av CYP3A (slik som karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, apalutamid, enkorafenib, ivosidenib og johannesurt [*Hypericum perforatum*]) kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir og/eller kobicistat, som kan føre til tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens mot atazanavir (se pkt. 4.3 og tabell 1).

Samtidig administrering ikke anbefalt

Samtidig administrering av EVOTAZ med legemidler som inneholder ritonavir eller kobicistat, som er sterke CYP3A-hemmere, kan medføre tilleggsforsterkning og økt plasmakonsentrasjon av atazanavir.

Samtidig administrering av EVOTAZ med legemidler som hemmer CYP3A kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atazanavir og/eller kobicistat. Noen eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, itraconazol, ketokonazol og vorikonazol (se tabell 1).

Samtidig administrering av EVOTAZ med legemidler som er moderate til svake induktorer av CYP3A kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir og/eller kobicistat med medførende tap av terapeutisk effekt og mulig utvikling av resistens mot atazanavir. Noen eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til, etravirin, nevirapin, efavirenz, flutikason og bosentan (se tabell 1).

Legemidler som kan bli påvirket av atazanavir/kobicistat

Atazanavir er en hemmer av CYP3A4 og UGT1A1. Atazanavir er en svak til moderat hemmer av CYP2C8. Atazanavir har vist seg å ikke indusere sin egen metabolisme *in vivo* og heller ikke øke biotransformasjonen av enkelte legemidler som metaboliseres av CYP3A4.

Kobicistat er en sterk mekanismebasert hemmer av CYP3A og en svak hemmer av CYP2D6. Kobicistat hemmer p-glykoproteintransportørene (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Kobicistat forventes ikke å hemme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Kobicistat forventes ikke å indusere CYP3A4 eller P-gp. Til forskjell fra ritonavir er ikke kobicistat en induktor av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1.

Kontraindisert samtidig bruk

Samtidig administrering av legemidler som er substrater for CYP3A og som har lav terapeutisk indeks, og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser er kontraindisert med EVOTAZ. Disse legemidlene inkluderer alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, kolkisin, dronedaron, ergot-derivater (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin), lomitapid, lovastatin, oralt administrert midazolam, pimoqid, kvetiapin, kinidin, lurasidon, simvastatin, sildenafil (når det brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon), avanafil, systemisk lidokain, tikagrelor, terfenadin og triazolam.

Samtidig administrasjon av EVOTAZ med legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert den faste dosekombinasjonen elbasvir/grazoprevir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon) er kontraindisert. Dette skyldes en økning i plasmakonsentrasjoner av grazoprevir og elbasvir og en mulighet for økt risiko for ALAT-økning forbundet med økt konsentrasjon av grazoprevir (se pkt. 4.3 og tabell 1). Samtidig administrering av EVOTAZ med glekaprevir/pibrentasvir fast dosekombinasjon er kontraindisert på grunn av den mulige økningen i risiko for ALAT-økning grunnet en signifikant økt plasmakonsentrasjon av glekaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).

Økte plasmakonsentrasjoner av legemidler som metaboliseres av CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 og/eller UGT1A1 er forventet ved samtidig administrering med EVOTAZ. Samtidig administrering av EVOTAZ hos pasienter som får legemidler som er substrater for transportørene P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av de samtidig administrerte legemidlene (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av dabigatran, et P-gp-substrat, er kontraindisert. Kliniske signifikante interaksjoner mellom EVOTAZ og substratene for CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 eller CYP2C19 er ikke forventet.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom EVOTAZ og andre legemidler er oppført i tabell 1 nedenfor (økninger er markert som "↑", reduksjoner som "↓", ingen endringer som "↔"). Anbefalingene vist i tabell 1 er basert på enten interaksjonsstudier med uforsterket atazanavir, atazanavir forsterket med ritonavir, kobicistat eller forventede interaksjoner på grunn av interaksjonens omfang og potensialet for alvorlige bivirkninger eller tap av terapeutisk effekt med EVOTAZ. Hvis tilgjengelig, er 90 %

konfidensintervaller (KI) vist i parentes. Studiene som presenteres i tabell 1 ble utført på friske individer dersom ikke annet er opplyst.

Tabell 1: Interaksjoner mellom EVOTAZ og andre legemidler

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
MIDLER MOT HCV		
grazoprevir 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	atazanavir AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %) atazanavir C _{maks} ↔12 % (↓1 % ↑24 %) atazanavir C _{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %) grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1339 %) grazoprevir C _{maks} : ↑524 % (↑342 % ↑781 %) grazoprevir C _{min} : ↑1064 % (↑696 % ↑1602 %) Konsentrasjonen av grazoprevir økte kraftig når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	Samtidig administrasjon av EVOTAZ og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert på grunn av en forventet økning i plasmakonsentrasjonen av grazoprevir som er assosiert med en mulig økt risiko for forhøyede ALAT-verdier (se pkt. 4.3).
elbasvir 50 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig)	atazanavir AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %) atazanavir C _{maks} ↑2 % (↓4 % ↑8 %) atazanavir C _{min} ↑15 % (↑2 % ↑29 %) elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %) elbasvir C _{maks} : ↑315 % (↑246 % ↑397 %) elbasvir C _{min} : ↑545 % (↑451 % ↑654 %) Konsentrasjonen av elbasvir økte når det ble gitt samtidig med atazanavir/ritonavir.	

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voksilaprevir 100 mg enkeltdose* (atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig)	sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) sofosbuvir C_{maks}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %) velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) velpatasvir C_{maks}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %) voksilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) voksilaprevir C_{maks}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %) *Grenseverdier for manglende farmakokinetisk interaksjon 70–143 % Påvirkning på eksponering for atazanavir og ritonavir er ikke undersøkt. Forventet: ↔ atazanavir ↔ ritonavir Mekanismen for interaksjonen mellom atazanavir/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er hemming av OATP1B, P-gp og CYP3A.	Samtidig administrering av EVOTAZ med produkter som inneholder voksilaprevir forventes å øke konsentrasjonen av voksilaprevir. Samtidig administrering av EVOTAZ med behandlingsregimer som inneholder voksilaprevir er ikke anbefalt.
glekaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig*)	glekaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) glekaprevir C_{maks}: ↑306 % (↑215 % ↑423 %) glekaprevir C_{min}: ↑1330 % (↑885 % ↑1970 %) pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) pibrentasvir C_{maks}: ↑29 % (↑15 % ↑45 %) pibrentasvir C_{min}: ↑129 % (↑95 % ↑168 %) atazanavir AUC: ↑11 % (↑3 % ↑19 %) atazanavir C_{maks}: ↔0 % (↓10 % ↑10 %) atazanavir C_{min}: ↑16 % (↑7 % ↑25 %) * Det er rapportert effekt av atazanavir og ritonavir på den første dosen med glekaprevir og pibrentasvir.	Kontraindisert på grunn av den mulige økningen i risiko for ALAT-økning grunnet en signifikant økt plasmakonsentrasjon av glekaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Proteasehemmere:</i> EVOTAZ i kombinasjon med andre proteasehemmere anbefales ikke da samtidig administrering muligens ikke vil gi tilstrekkelig eksponering for proteasehemmeren.		
indinavir	Indinavir er forbundet med indirekte ukonjugert hyperbilirubinemi forårsaket av hemming av UGT.	Samtidig administrering av EVOTAZ og indinavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
<i>Nukleosid/nukleotid revers transkriptasehemmere (NRTIer)</i>		
lamivudin 150 mg to ganger daglig + zidovudin 300 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Ingen signifikant effekt på lamivudin- og zidovudinkonsentrasjonene ble observert ved samtidig administrering med atazanavir.	På grunnlag av data fra disse studiene og fordi det ikke forventes at kobicistat vil ha noen signifikant innvirkning på farmakokinetikken til NRTIer, forventes det ikke at samtidig administrasjon av EVOTAZ med disse legemidlene vil medføre en signifikant endring i eksponeringen for legemidlene som ble administrert samtidig
didanosin (bufrede tabletter) 200 mg/stavudin 40 mg, begge enkeltdoser (atazanavir 400 mg enkeltdose)	atazanavir, samtidig administrering med ddI+d4T (fastende) atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %) atazanavir C_{maks} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) atazanavir C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %) atazanavir, dosert 1 time etter ddI+d4T (fastende) atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) atazanavir C_{maks} ↑12 % (↓33 % ↑18 %) atazanavir C_{min} ↔3 % (↓39 % ↑73 %) Atazanavirkonsentrasjonen ble kraftig redusert ved samtidig administrasjon med didanosin (bufrede tabletter) og stavudin. Mekanismen for interaksjonen er redusert oppløselighet av atazanavir ved økning i pH, som skyldes et antacidum i didanosin bufrede tabletter. Det ble ikke observert noen signifikant effekt på konsentrasjonene av didanosin og stavudin.	Didanosin bør tas på fastende mage, 2 timer etter EVOTAZ tatt med mat. Samtidig bruk av EVOTAZ og stavudin forventes ikke og signifikant endre eksponeringen for stavudin.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
didanosin (enterokapsler) 400 mg enkeltdose (atazanavir 400 mg én gang daglig)	didanosin (med mat) didanosin AUC ↓34 % (↓40 % ↓26 %) didanosin C_{maks} ↓36 % (↓45 % ↓26 %) didanosin C_{min} ↑13 % (↓9 % ↑41 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonen ved samtidig administrering med enterodrasjert didanosin, men administrering med mat reduserte didanosinkonsentrasjonen.	
tenofovirdisoproksilfumarat (tenofovir DF) 300 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig) 300 mg tenofovirdisoproksilfumarat tilsvarer 245 mg tenofovirdisoproksil.	atazanavir AUC ↓25 % (↓30 % ↓19 %) atazanavir C_{maks} ↓21 % (↓27 % ↓14 %) atazanavir C_{min} ↓40 % (↓48 % ↓32 %) tenofovir: AUC: ↑24 % (↑21 % ↑28 %) C_{maks}: ↑14 % (↑8 % ↑20 %) C_{min}: ↑22 % (↑15 % ↑30 %) Samtidig administrering av tenofovir DF med kobicistat er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av tenofovir. tenofovir: AUC: ↑23% C_{min}: ↑55 % Mekanismen for interaksjonen mellom atazanavir og tenofovir DF er ukjent.	Tenofovir DF kan redusere AUC og C_{min} for atazanavir. Ved samtidig administrering med tenofovir DF, anbefales det at EVOTAZ og tenofovir DF 300 mg gis med mat. Atazanavir øker konsentrasjonen av tenofovir. Høyere konsentrasjon kan potensielt forårsake bivirkninger forbundet med tenofovir, inkludert nyresykdommer. Pasienter som får tenofovirdisoproksil bør overvåkes for bivirkninger forbundet med tenofovir.
tenofoviralafenamid 10 mg én gang daglig/emtricitabin 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig)	tenofoviralafenamid AUC ↑75 % (↑55 % ↑98 %) C_{maks} ↑80 % (↑48 % ↑118 %) tenofovir: AUC ↑247 % (↑229 % ↑267 %) C_{maks} ↑216 % (↑200 % ↑233 %) C_{min} ↑273 % (↑254 % ↑293 %) kobicistat: AUC ↑5 % (↔0 % ↑9 %) C_{maks} ↓4 % (↓8 % ↔0 %) C_{min} ↑35 % (↑21 % ↑51 %) Samtidig administrering av tenofoviralafenamid med kobicistat er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av tenofoviralafenamid og tenofovir. atazanavir: AUC ↑6 % (↑1 % ↑11 %) C_{maks} ↓2 % (↓4 % ↑2 %) C_{min} ↑18 % (↑6 % ↑31 %)	Ved samtidig administrering av tenofoviralafenamid/emtricitabin og EVOTAZ er den anbefalte dosen av tenofoviralafenamid/emtricitabin 10/200 mg én gang daglig.
tenofoviralafenamid 10 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig)		Samtidig administrering av EVOTAZ og tenofoviralafenamid 25 mg for å behandle HBV-infeksjon anbefales ikke.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTIer)</i>		
efavirenz 600 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	atazanavir atazanavir AUC ↓74 % (↓78 % ↓68 %) atazanavir C _{maks} ↓59 % (↓77 % ↓49 %) atazanavir C _{min} ↓93 % (↓95 % ↓90 %)	Samtidig administrering av EVOTAZ med efavirenz anbefales ikke. Efavirenz reduserer konsentrasjonen av atazanavir og er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av kobicistat. Dette kan føre til tap av terapeutisk effekt av EVOTAZ og utvikling av resistens mot atazanavir (se pkt. 4.4).
efavirenz 600 mg enkeltdose (kobicistat 150 mg én gang daglig)	efavirenz: AUC: ↔7 % (↓11 % ↓3 %) C _{maks} : ↓13 % (↓20 % ↓6 %) C _{min} : Ikke fastslått Mekanismen for interaksjonen mellom efavirenz og atazanavir, eller efavirenz og kobicistat er indusering av CYP3A4 med efavirenz.	
etravirin	Samtidig administrering av etravirin med EVOTAZ er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene til atazanavir og kobicistat. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A4 med etravirin.	EVOTAZ anbefales ikke for samtidig administrering med etravirin, da det kan føre til tap av terapeutisk effekt og utvikling av resistens mot atazanavir.
nevirapin 200 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig) Studie utført på hiv-infiserte pasienter.	nevirapin AUC ↑25 % (↑17 % ↑34 %) nevirapin C _{maks} ↑17 % (↑9 % ↑25 %) nevirapin C _{min} ↑32 % (↑22 % ↑43 %) atazanavir AUC ↓42 % (↓52 % ↓29 %) atazanavir C _{maks} ↓28 % (↓40 % ↓14 %) atazanavir C _{min} ↓72 % (↓80 % ↓60 %) Samtidig administrering av nevirapin og kobicistat er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av kobicistat mens plasmakonsentrasjonen av nevirapin kan bli økt. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A4 med nevirapin og hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Samtidig administrering av EVOTAZ og nevirapin anbefales ikke og kan føre til tap av terapeutisk effekt og utvikling av resistens mot atazanavir. Samtidig administrering av nevirapin og EVOTAZ er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av nevirapin, som kan øke risikoen for toksisitet forbundet med nevirapin (se pkt. 4.4).
rilpivirin	Det er forventet at EVOTAZ øker plasmakonsentrasjonen av rilpivirin. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A.	Samtidig administrering av EVOTAZ og rilpivirin kan gjøres uten dosejusteringer, da den forventede økningen i konsentrasjonen av rilpivirin ikke vurderes som klinisk signifikant.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Integrasehemmere</i>		
dolutegravir	Samtidig administrering med EVOTAZ er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Dolutegravir forventes ikke å påvirke farmakokinetikken til EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av UGT1A1 med atazanavir.	EVOTAZ og dolutegravir kan brukes uten dosejusteringer.
raltegravir 400 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg)	raltegravir AUC ↑72 % raltegravir C _{maks} ↑53 % raltegravir C _{12timer} ↑95 % Mekanismen for interaksjonen er hemming av UGT1A1 med atazanavir.	Dosejusteringer er ikke nødvendig for raltegravir ved samtidig administrering med EVOTAZ.
<i>CCR5-antagonister</i>		
maraviroc	Maraviroc er et substrat for CYP3A, og dets plasmakonsentrasjon øker ved samtidig administrering med potente hemmere av CYP3A. Det er ikke forventet at maraviroc har noen innvirkning på konsentrasjonene til atazanavir og kobicistat. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Ved samtidig administrering av maraviroc og EVOTAZ bør pasientene få 150 mg maraviroc to ganger daglig. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for maraviroc.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTIBIOTIKA		
klaritromycin 500 mg to ganger daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	klaritromycin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) klaritromycin C_{maks} ↑50 % (↑32 % ↑71 %) klaritromycin C_{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %) 14-OH klaritromycin 14-OH klaritromycin AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH klaritromycin C_{maks} ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH klaritromycin C_{min} ↓62 % (↓66 % ↓58 %) atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) atazanavir C_{maks} ↔6 % (↓7 % ↑20 %) atazanavir C_{min} ↑91 % (↑66 % ↑121 %) Klaritromycin kan øke konsentrasjonen av atazanavir og kobicistat. Eksponeringen for klaritromycin er forventet å øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og/eller kobicistat og klaritromycin.	Alternative antibiotika bør overveies.
ANTIDIABETIKA		
metformin	Kobicistat hemmer MATE1 reversibelt, og konsentrasjonen av metformin kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ.	Nøye overvåking av pasienter og dosejusteringer av metformin anbefales hos pasienter som får EVOTAZ.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTIMYKOTIKA		
ketokonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det er ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonen.	Forsiktighet er nødvendig. Spesifikke doseringsanbefalinger ved samtidig administrering av EVOTAZ med enten ketokonazol eller itraconazol er ikke tilgjengelige. Dersom samtidig administrering er nødvendig, bør ikke den daglige dosen med ketokonazol eller itraconazol overskride 200 mg.
itraconazol	Itraconazol er, som ketokonazol, en potent hemmer så vel som et substrat for CYP3A4. Konsentrasjoner av ketokonazol, itraconazol og/eller kobicistat kan bli økt ved samtidig administrering av ketokonazol eller itraconazol med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir, kobicistat og ketokonazol eller itraconazol.	
vorikonazol	Effekter er ikke kjent	Vorikonazol bør ikke administreres samtidig med EVOTAZ med mindre bruk av vorikonazol er berettiget ut fra en nytte/risiko-vurdering (se pkt. 4.4). Klinisk overvåking kan være nødvendig ved samtidig administrering med EVOTAZ.
flukonazol 200 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	Atazanavir- og flukonazolkonsentrasjonene ble ikke signifikant endret når atazanavir/ritonavir ble administrert samtidig med flukonazol. Konsentrasjonen av flukonazol kan bli økt ved samtidig administrering med kobicistat.	Klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering med EVOTAZ.
GIKTMIDLER		
kolkisin	Konsentrasjonen av kolkisin kan bli økt ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	EVOTAZ skal ikke administreres samtidig med kolkisin til pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Anbefalt dose med kolkisin når administrert med EVOTAZ hos pasienter uten nedsatt nyre- og leverfunksjon: En dosereduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon, dersom behandling med Evotaz er nødvendig.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
rifabutin 150 mg to ganger ukentlig (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg én gang daglig)	rifabutin AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %) * rifabutin C_{maks} ↑149 % (↑103 % ↑206 %) * rifabutin C_{min} ↑40 % (↑5 % ↑87 %) * 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1361 %)* 25-O-desacetyl-rifabutin C_{maks} ↑677 % (↑513 % ↑883 %)* 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1045 % (↑715 % ↑1510 %)* * Ved sammenligning med 150 mg én gang daglig alene. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC: ↑119 % (↑78 %, ↑169 %)	Samtidig administrering av EVOTAZ med rifabutin anbefales ikke. Dersom kombinasjonen er nødvendig er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg 3 ganger per uke på fastsatte dager (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Økt overvåkning av rifabutin-assosierte bivirkninger, inkludert neutropeni og uveitt, må sikres på grunn av en forventet økning i eksponering for rifabutin. Videre dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger ukentlig på fastsatte dager er anbefalt for pasienter som ikke tolererer dosen på 150 mg tre ganger per uke. En bør merke seg at doseringen 150 mg to ganger ukentlig muligens ikke gir en optimal eksponering for rifabutin, noe som kan føre til en risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt.
rifabutin 150 mg annenhver dag/elvitegravir 150 mg én gang daglig/kobicistat 150 mg én gang daglig	kobicistat: AUC: ↔ C_{maks}: ↔ C_{min}: ↓66 % rifabutin: AUC: ↔8 % C_{maks}: ↔9 % C_{min}: ↔6 % 25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑525 % C_{maks}: ↑384 % C_{min}: ↑394 % Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Offisielle retningslinjer bør tas i betraktning for hensiktsmessig behandling av tuberkulose hos hiv-infiserte pasienter.
rifampicin 600 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	Rifampicin er en sterk induktor av CYP3A4 og er vist å forårsake en reduksjon i atazanavir AUC på 72 %, noe som kan resultere i virologisk svikt og resistensutvikling. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A4 med rifampicin.	Rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av atazanavir betydelig, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt av EVOTAZ og utvikling av resistens mot atazanavir. Kombinasjonen av rifampicin og EVOTAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
SYRENØYTRALISERENDE MIDLER		
H ₂ -reseptorantagonister		
Uten tenofovir		
famotidin 20 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig) hos hiv-infiserte pasienter	atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) atazanavir C _{maks} ↓20 % (↓32 % ↓7 %) atazanavir C _{min} ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	For pasienter som ikke tar tenofovir, EVOTAZ én gang daglig med mat bør administreres samtidig med, og/eller minst 10 timer etter en dose med H ₂ -reseptorantagonist. Dosen med H ₂ -reseptorantagonist bør ikke overskride en dose tilsvarende famotidin 20 mg to ganger daglig.
Med tenofovir DF 300 mg én gang daglig		
famotidin 20 mg to ganger daglig (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg én gang daglig, samtidig administrering)	atazanavir AUC ↓10 % (↓18 % ↓2 %) atazanavir C _{maks} ↓9 % (↓16 % ↓1 %) atazanavir C _{min} ↓19 % (↓31 % ↓6 %) Mekanismen for interaksjonen er redusert løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av H ₂ -blokkere.	For pasienter som tar tenofovir DF anbefales det ikke å administrere EVOTAZ sammen med en H ₂ -reseptorantagonist.
Protonpumpehemmere		
omeprazol 40 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig, 2 timer etter omeprazol)	atazanavir AUC ↓94 % (↓95 % ↓93 %) atazanavir C _{maks} ↓96 % (↓96 % ↓95 %) atazanavir C _{min} ↓95 % (↓97 % ↓93 %)	Samtidig administrering av EVOTAZ med protonpumpehemmere anbefales ikke.
omeprazol 40 mg én gang daglig (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig, 2 timer etter omeprazol)	atazanavir AUC ↓76 % (↓78 % ↓73 %) atazanavir C _{maks} ↓72 % (↓76 % ↓68 %) atazanavir C _{min} ↓78 % (↓81 % ↓74 %)	
omeprazol 20 mg én gang daglig morgen (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig ettermiddag eller kveld, 12 timer etter omeprazol)	atazanavir AUC ↓42 % (↓66 % ↓25 %) atazanavir C _{maks} ↓39 % (↓64 % ↓19 %) atazanavir C _{min} ↓46 % (↓59 % ↓29 %) Mekanismen for interaksjonen er redusert løselighet av atazanavir på grunn av økt intragastrisk pH ved bruk av protonpumpehemmere.	
Antacida		
antacida og legemidler som inneholder buffere	Redusert plasmakonsentrasjon av atazanavir kan bli konsekvensen av økt gastrisk pH hvis antacida, inkludert bufrede legemidler, administreres med EVOTAZ.	EVOTAZ skal administreres 2 timer før eller 1 time etter antacida eller bufrede legemidler.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ALFA 1-ADRENORESEPTOR-ANTAGONIST		
alfuzosin	Potensiale for økt alfuzosinkonsentrasjon, som kan føre til hypotensjon. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Samtidig bruk av EVOTAZ med alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3)
ANTIKOAGULANTER		
dabigatran	Samtidig administrering med EVOTAZ kan øke plasmanivåer av dabigatran med lignende effekt sett med andre sterke P-gp-hemmere. Mekanismen for interaksjonen er P-gp-hemming med kobicistat.	Samtidig administrering av EVOTAZ med dabigatran er kontraindisert (se pkt. 4.3).
warfarin	Samtidig administrering med EVOTAZ har potensiale for å øke plasmakonsentrasjonen av warfarin. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Samtidig administrering med EVOTAZ gir potensiale for å utvikle alvorlig og/eller livstruende blødninger på grunn av økt eksponering for warfarin og har ikke blitt undersøkt. Det anbefales å overvåke INR.
apiksaban edoksaban rivaroksaban	Samtidig administrering med EVOTAZ kan føre til høyere plasmakonsentrasjoner av direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), noe som kan medføre økt risiko for blødning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 og/eller P-gp med kobicistat.	Samtidig administrering av apiksaban, edoksaban eller rivaroksaban med EVOTAZ er ikke anbefalt.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
BLODPLATEHEMMERE		
tikagrelor	Samtidig administrering av EVOTAZ med tikagrelor kan øke konsentrasjonen av det blodplatehemmende middelet. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A og/eller P-glykoprotein med atazanavir og kobicistat.	Samtidig administrering av EVOTAZ med tikagrelor er kontraindisert. Bruk av andre blodplatehemmere som ikke er berørt av CYP-hemmere eller -induktorer (f.eks. prasugrel), anbefales (se pkt. 4.3).
klopidogrel	Samtidig administrering av EVOTAZ med klopidogrel kan føre til potensiell reduksjon i klopidogrels blodplatehemmende virkning. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og/eller kobicistat.	Samtidig administrering av EVOTAZ med klopidogrel anbefales ikke. Bruk av andre blodplatehemmende midler som ikke er berørt av CYP-hemmere eller -induktorer (f.eks. prasugrel), anbefales.
prasugrel	Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og/eller kobicistat. Virkningen av blodplatehemmingen forventes å være adekvat.	Det er ikke nødvendig med dosejustering av prasugrel.
ANTIEPILEPTIKA		
karbamazepin fenobarbital fenytoin	Disse antiepileptika forventes å redusere konsentrasjonene av atazanavir og/eller kobicistat. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A med det antiepileptiske legemidlet.	Samtidig administrering av EVOTAZ med disse antiepileptika er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIISTAMINER		
astemizol terfenadin	EVOTAZ skal ikke brukes i kombinasjon med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrering av EVOTAZ med astemizol og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPPRESSIVE MIDLER		
<i>Antineoplastiske midler</i>		
irinotekan	Atazanavir hemmer UGT og kan interferere med irinotekans metabolisme, noe som kan medføre økt irinotekantoksisitet.	Hvis EVOTAZ gis samtidig med irinotekan må pasientene overvåkes tett med hensyn til bivirkninger relatert til irinotekan.
dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med kobicistat.	Konsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ som resulterer i potensielle for hyppigere bivirkninger vanligvis forbundet med disse kreftlegemidlene.
apalutamid	Potensielt betydelig reduksjon i plasmakonsentrasjoner av atazanavir og kobicistat, noe som kan resultere i tap av virologisk respons for EVOTAZ og mulig resistens mot atazanavir eller andre proteasehemmere. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A4 med apalutamid.	Samtidig administrering av EVOTAZ med apalutamid er kontraindisert (se pkt. 4.3).
enkorafenib ivosidenib	Mulig tap av virologisk respons for EVOTAZ, utvikling av resistens og risiko for alvorlige bivirkninger, som forlengelse av QT-intervall. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A4 med enkorafenib eller ivosidenib.	Samtidig administrering av EVOTAZ med enten enkorafenib eller ivosidenib er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Immunosuppressive midler</i>		
ciklosporin takrolimus sirolimus	Konsentrasjonen av disse immunosuppressive midlene kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Hyppigere overvåking av terapeutisk konsentrasjon anbefales når immunosuppressiva gis samtidig med EVOTAZ.
ANTIPSYKOTIKA		
pimozid kvetiapin lurasidon	Konsentrasjoner av disse legemidlene kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A med atazanavir og kobicistat.	Kombinasjon av pimozid, kvetiapien eller lurasidon og EVOTAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		
disopyramidd flekainid meksiletin propafenon	Konsentrasjonen av disse antiarytmika kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A med atazanavir og kobicistat.	Samtidig administrering med EVOTAZ har potensial til å føre til alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Forsiktighet må utvises og overvåkning av terapeutisk konsentrasjon av disse legemidlene anbefales dersom de brukes samtidig med EVOTAZ.
amiodaron dronedaron kinidin systemisk lidokain	Konsentrasjonen av disse antiarytmika kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A med atazanavir og kobicistat.	Amiodaron, dronedaron, kinidin og systemisk lidokain har smale terapeutiske vinduer, og er kontraindisert på grunn av potensiale for hemming av CYP3A med EVOTAZ (se pkt. 4.3).
digoksin (0,5 mg enkeltdose)/kobicistat (150 mg multiple doser)	Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan bli økt ved samtidig administrering med EVOTAZ. digoksin: AUC: ↔ C _{maks} : ↑41 % C _{min} : ikke fastslått Mekanismen for interaksjonen er hemming av P-gp med kobicistat.	Maksimal konsentrasjon av digoksin øker ved samtidig administrering med kobicistat. Ved samtidig administrering med EVOTAZ, titrer digoksindosen og overvåk digoksinkonsentrasjonen. Den laveste dosen med digoksin bør forskrives initielt.
<i>Antihypertensiva</i>		
metoprolol timolol	Konsentrasjonen av betablokkere kan bli økt ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP2D6 med kobicistat.	Klinisk overvåking anbefales ved samtidig administrering med EVOTAZ og det kan være nødvendig med en dosereduksjon av betablokkeren.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Kalsiumantagonister</i>		
bepridil	EVOTAZ skal ikke brukes i kombinasjon med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrering med bepridil er kontraindisert. (se pkt. 4.3).
diltiazem 180 mg én gang daglig (atazanavir 400 mg én gang daglig)	diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) diltiazem C_{maks} ↑98 % (↑78 % ↑119 %) diltiazem C_{min} ↑142 % (↑114 % ↑173 %) desacetyl-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) desacetyl-diltiazem C_{maks} ↑172 % (↑144 % ↑203 %) desacetyl-diltiazem C_{min} ↑121 % (↑102 % ↑142 %) Det ble ikke observert noen signifikant effekt på atazanavirkonsentrasjonen. Det var en økning i maksimal PR-intervall sammenlignet med atazanavir alene. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Eksposering for diltiazem og en metabolitt, desacetyl-diltiazem, er økt når diltiazem administreres samtidig med atazanavir, en bestanddel i EVOTAZ. En startdose av diltiazem redusert med 50 % bør overveies, og EKG-overvåking anbefales.
amlodipin felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Konsentrasjonen av disse kalsiumblokkerne kan bli økt ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Forsiktighet må utvises. Dosetitrering av kalsiumblokkerne bør overveies. EKG-overvåking anbefales. Klinisk overvåking av terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales når disse legemidlene administreres samtidig med EVOTAZ.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
<i>Endotel-reseptorantagonister</i>		
bosentan	Samtidig administrering av bosentan og kobicistat kan føre til redusert plasmakonsentrasjon av kobicistat. Mekanismen for interaksjonen er indusering av CYP3A4 med bosentan.	Plasmakonsentrasjonen av atazanavir kan reduseres som en konsekvens av en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av kobicistat, noe som kan føre til tap av terapeutisk effekt og utvikling av resistens. Samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.4).
gonadotropinfrigjørende hormon reseptorantagonist (GnRH) elagoliks	↓ atazanavir ↓ kobicistat ↑ elagoliks Mekanismen for interaksjon er forventet økning i eksponering for elagoliks i nærvær av hemming av CYP3A4 med atazanavir og/eller kobicistat.	Plasmakonsentrasjoner av atazanavir og/eller kobicistat kan reduseres når elagoliks administreres sammen med EVOTAZ. Samtidig bruk av elagoliks 200 mg to ganger daglig med EVOTAZ i mer enn 1 måned anbefales ikke på grunn av den potensielle risikoen for bivirkninger som bentap og økning i levertransaminase. Begrens samtidig bruk av elagoliks 150 mg én gang daglig med EVOTAZ til 6 måneder. Overvåk i tillegg virologisk respons på grunn av den potensielle reduksjonen i eksponering for atazanavir/kobicistat.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
KORTIKOSTEROIDER		
deksametason og andre kortikosterioider metabolisert av CYP3A	Samtidig administrering med deksametason eller andre kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som induserer CYP3A, kan føre til tap av behandlingseffekt med EVOTAZ og utvikling av resistens mot atazanavir. Mekanismen for interaksjonen er induksjon av CYP3A4 med deksametason og hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Samtidig administrering med kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A, særlig ved langtidsbruk, kan øke risikoen for utvikling av systemiske kortikosteroideffekter, deriblant Cushings syndrom og binyresuppresjon. Den potensielle nytten av behandlingen skal vurderes opp mot risikoen for systemiske kortikosteroideffekter. Ved samtidig administrering av kutant administrerte kortikosteroider som er følsomme for CYP3A4-hemming, kan du se i preparatomtalen for kortikosteroidet vedrørende tilstander eller bruksmåter som øker den systemiske absorpsjonen.
kortikosteroider som primært metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon).	Interaksjonen er ikke undersøkt med noen av komponentene i EVOTAZ. Samtidig bruk med EVOTAZ kan øke plasmakonsentrasjonen av disse legemidlene, noe som kan føre til redusert serumkonsentrasjon av kortisol.	Samtidig bruk av EVOTAZ og kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A (f.eks. flutikasonpropionat eller andre kortikosteroider til inhalasjon eller nasal administrasjon) kan øke risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider metabolisert via CYP3A er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten for pasienten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør pasienten overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Som et alternativ bør andre kortikosteroider som er mindre avhengig av metabolisme via CYP3A, f.eks. beklometason for inhalasjon eller intranasal administrasjon, vurderes, spesielt ved langtidsbruk.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
kinasehemmere fostamatinib	↑R406 aktiv metabolitt av fostamatinib Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og/eller kobicistat.	Samtidig administrering av fostamatinib og EVOTAZ kan øke plasmakonsentrasjonen av R406, den aktive metabolitten av fostamatinib. Overvåk for toksisitet grunnet R406-eksponering som fører til doserelaterte bivirkninger som hepatotoksisitet og nøyttropeni. Reduksjon av fostamatinib-dosen kan være nødvendig.
ANTIDEPRESSIVA		
<i>Andre antidepressiva:</i>		
trazodon	Plasmakonsentrasjonen av trazodon kan bli økt ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Dersom trazodon administreres samtidig med EVOTAZ, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet og en lavere dose med trazodon bør overveies.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
EREKTIL DYSFUNKSJON		
<i>PDE5-hemmere</i>		
sildenafil tadalafil vardenafil avanafil	Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres via CYP3A4. Samtidig administrasjon av EVOTAZ kan medføre økt konsentrasjon av PDE 5-hemmeren og økning i PDE 5-assosierte bivirkninger som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Mekanismen for denne interaksjonen er hemming av CYP3A4 med atazanavir og kobicistat.	Pasienter skal advares om disse mulige bivirkningene ved bruk av PDE5-hemmere mot erekttil dysfunksjon med EVOTAZ (se pkt. 4.4). Ved behandling av erekttil dysfunksjon og ved samtidig administrering med EVOTAZ anbefales det at sildenafil brukes med forsiktighet med reduserte doser på 25 mg med 48 timers mellomrom; tadalafil må brukes med forsiktighet med reduserte doser på 10 mg med 72 timers mellomrom; vardenafil må brukes med forsiktighet med reduserte doser ikke høyere enn 2,5 mg med 72 timers mellomrom. Øk overvåking av bivirkninger. Kombinasjonen med avanafil og EVOTAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3). Se også PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON i denne tabellen for ytterligere informasjon vedrørende samtidig administrering av EVOTAZ med sildenafil.
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER		
Prikkperikum/Johannesurt <i>(Hypericum perforatum)</i>	Samtidig bruk av prikkperikum og EVOTAZ forventes å medføre en signifikant reduksjon i plasmanivået av atazanavir. Denne effekten kan være forårsaket av en indusering av CYP3A4. Det er en risiko for tap av terapeutisk effekt og resistensutvikling overfor atazanavir (se pkt. 4.3).	Samtidig bruk av EVOTAZ og midler som inneholder prikkperikum er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
HORMONELLE PREVENSMIDLER		
progestin/østrogen	Konsentrasjonen av etinyløstradiol og noretindron er økt når et kombinert oralt prevensjonsmiddel inneholdende disse to stoffene administreres samtidig med atazanavir. Mekanismen for interaksjonen er hemming av metabolismen med atazanavir. Effekt på progestin og østrogen ved samtidig administrering med EVOTAZ er ukjent.	Samtidig administrering av EVOTAZ med hormonelle antikonseptiva bør unngås. En alternativ sikker (ikke-hormonell) prevensjonsmetode anbefales.
drospirenon/etinyløstradiol 3 mg/0,02 mg enkeltdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig)	drospirenon AUC: ↑130 % drospirenon C _{maks} : ↔ drospirenon C _{min} : Ikke beregnet etinyløstradiol AUC: ↔ etinyløstradiol C _{maks} : ↔ etinyløstradiol C _{min} : Ikke beregnet	Plasmakonsentrasjonen av drospirenon er økt etter samtidig administrering av drospirenon/etinyløstradiol og atazanavir/kobicistat. Dersom drospirenon/etinyløstradiol administreres samtidig med atazanavir/kobicistat, anbefales klinisk overvåkning på grunn av muligheten for hyperkalemi.
LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
lomitapid	Samtidig administrering av lomitapid med noen av komponentene i EVOTAZ har ikke blitt undersøkt. Lomitapid er svært avhengig av CYP3A4 for metabolisme, og samtidig administrering med EVOTAZ kan medføre høyere konsentrasjoner av lomitapid.	Det er potensiell risiko for betydelig økte nivåer av transaminase og levertoksisitet assosiert med høyere plasmakonsentrasjoner av lomitapid. Samtidig administrering av lomitapid med EVOTAZ er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>HMG-CoA-reduktasehemmere</i>		
simvastatin lovastatin	Simvastatin og lovastatin er svært avhengige av CYP3A4 for metabolisme, og samtidig administrasjon med EVOTAZ kan medføre høyere konsentrasjoner.	Samtidig administrering av simvastatin eller lovastatin med EVOTAZ er kontraindisert på grunn av større risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).
atorvastatin 10 mg enkeltdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig)	atorvastatin AUC: ↑822 % atorvastatin C _{maks} : ↑1785 % atorvastatin C _{min} : Ikke beregnet atazanavir AUC ↓5 % atazanavir C _{maks} ↓7 % atazanavir C _{min} ↓10 %	Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin er økt ved samtidig administrering med atazanavir/kobicistat. Samtidig administrering av atorvastatin og EVOTAZ er ikke anbefalt.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
pravastatin fluvastatin pitavastatin	Det er ikke studert, men det er et potensiale for økt eksponering for pravastatin eller fluvastatin ved samtidig administrasjon med proteasehemmere. Pravastatin blir ikke metabolisert av CYP3A4. Fluvastatin blir delvis metabolisert av CYP2C9. Plasmakonsentrasjonen av pitavastatin kan bli økt ved samtidig administrering med EVOTAZ.	Forsiktighet bør utvises.
rosuvastatin (10 mg enkeltdose) (atazanavir 300 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig)	rosuvastatin AUC: ↑242 % rosuvastatin C_{maks} : ↑958 % rosuvastatin C_{min} : Ikke beregnet <i>atazanavir AUC: ↔</i> <i>atazanavir C_{maks}: ↔</i> <i>atazanavir C_{min}: ↑6 %</i>	Plasmakonsentrasjonen av rosuvastatin er økt ved samtidig administrering med atazanavir/kobicistat. Dersom samtidig administrering er nødvendig, må ikke 10 mg rosuvastatin daglig overstiges, og det anbefales klinisk sikkerhetsovervåkning (f.eks. myopati).
INHALERTE BETA-AGONISTER		
salmeterol	Samtidig administrering med EVOTAZ kan føre til økt konsentrasjon av salmeterol og en økning av salmeterol-assosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming med atazanavir og kobicistat.	Samtidig administrering av salmeterol med EVOTAZ er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
ERGOTDERIVATER		
dihydroergotamin ergometrin ergotamin metylergonovin	EVOTAZ skal ikke brukes i kombinasjon med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrering av EVOTAZ og disse ergotderivatene er kontraindisert (se pkt. 4.3).
NEVROLEPTIKA		
perfenazin risperidon tioridazin	Samtidig administrering av nevroleptika med EVOTAZ kan resultere i økt plasmakonsentrasjon av nevroleptika. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming og/eller CYP2D6 med atazanavir og/eller kobicistat.	En reduksjon i dosen av nevroleptika som metaboliseres av CYP3A or CYP2D6 kan være nødvendig ved samtidig administrering med EVOTAZ.

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
OPIOIDER		
buprenorfin, én gang daglig, vedlikeholdsdose (atazanavir 300 mg én gang daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig)	buprenorfin AUC ↑67 % buprenorfin C_{maks} ↑37 % buprenorfin C_{min} ↑69 % norbuprenorfin AUC ↑105 % norbuprenorfin C_{maks} ↑61 % norbuprenorfin C_{min} ↑101 % Interaksjonsmekanismen er hemming av CYP3A4 og UGT1A1. Atazanavirkonsentrasjonen ble ikke signifikant påvirket.	Samtidig administrering krever klinisk overvåking med hensyn på sedasjon og kognitive effekter. En dosereduksjon av buprenorfin kan vurderes.
buprenorfin/nalokson i kombinasjon med kobicistat	buprenorfin AUC: ↑35 % buprenorfin C_{maks}: ↔ buprenorfin C_{min}: ↑66 % nalokson AUC: ↓28 % nalokson C_{maks}: ↓28 % Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming med kobicistat.	
metadon, vedlikeholdsdose (atazanavir 400 mg én gang daglig)	Det ble ikke observert noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonen ved samtidig administrering med atazanavir. Da kobicistat ikke har vist noen signifikant effekt på metadonkonsentrasjonen er det ikke forventet interaksjoner hvis metadon administreres samtidig med EVOTAZ.	Det er ikke nødvendig med dosejustering hvis metadon administreres samtidig med EVOTAZ.
PULMONAL ARTERIELL HYPERTENSJON		
<i>PDE5-hemmere</i>		
sildenafil	Samtidig administrering med EVOTAZ kan føre til økt konsentrasjon av PDE 5-hemmeren og en økning av PDE 5-hemmer-assosierte bivirkninger. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming med atazanavir og kobicistat.	En sikker og effektiv dose i kombinasjon med EVOTAZ har ikke blitt fastslått for sildenafil når den brukes til å behandle pulmonal arteriell hypertensjon. Sildenafil er kontraindisert, når det brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (se pkt. 4.3).

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
SEDATIVER/HYPNOTIKA		
midazolam triazolam	Midazolam og triazolam metaboliseres i høy grad via CYP3A4. Samtidig administrasjon av EVOTAZ kan forårsake kraftig økning i konsentrasjonen av disse benzodiazepinene. Basert på data fra andre CYP3A4-hemmere kan det forventes at midazolamkonsentrasjonen er signifikant høyere når midazolam gis oralt. Data fra samtidig bruk av parenteral midazolam med andre proteasehemmere antyder en mulig 3-4 ganger økning i plasmanivået til midazolam.	EVOTAZ skal ikke administreres samtidig med triazolam eller oralt administrert midazolam (se pkt. 4.3), og forsiktighet bør utvises når EVOTAZ administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam. Dersom EVOTAZ administreres samtidig med parenteralt administrert midazolam, skal dette gjøres på en intensivavdeling eller tilsvarende for å sikre tett klinisk overvåking og riktig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller forlenget sedasjon. Dosejustering av midazolam bør vurderes, spesielt hvis det gis mer enn én enkeltdose midazolam.
bupiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam zolpidem	Konsentrasjonene av disse sedativa/hypnotika kan øke ved samtidig administrering med EVOTAZ. Mekanismen for interaksjonen er CYP3A4-hemming med kobicistat.	En dosereduksjon for disse sedative/hypnotika kan være nødvendig og overvåking av konsentrasjonen anbefales.
GASTROINTESTINALE MOTILITETSREGULERENDE MIDLER		
cisaprid	EVOTAZ skal ikke brukes i kombinasjon med legemidler som er substrater for CYP3A4 og som har et smalt terapeutisk vindu.	Samtidig administrering av EVOTAZ og cisaprid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

EVOTAZ er ikke anbefalt under graviditet, og behandling skal heller ikke påbegynnes hos gravide pasienter. Alternative behandlinger er anbefalt (se pkt. 4.2 og 4.4). Dette er på grunn av betydelig redusert eksponering for kobicistat, noe som fører til redusert eksponering for samtidig administrerte antiretrovirale midler, inkludert atazanavir, under andre og tredje trimester sammenlignet med etter fødsel.

Dyrestudier med EVOTAZ er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Atazanavir, et av virkestoffene i EVOTAZ, har blitt påvist i morsmelk. Det er ukjent om kobicistat/metabolitter utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist utskillelse av kobicistat/metabolitter i morsmelk. Både på grunn av potensialet for smitteoverføring av hiv og potensialet for alvorlige bivirkninger hos ammende barn bør kvinner som får EVOTAZ anmodes om ikke å amme.

Fertilitet

Effekten av EVOTAZ på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt. I en preklinisk studie av fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos rotter endret atazanavir parringstid uten effekter på parring eller fertilitet (se pkt. 5.3). Ingen humane data for effekten av kobicistat på fertilitet er tilgjengelige. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter av kobicistat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EVOTAZ har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme som følge av administrering av regimer som inneholder atazanavir og kobicistat (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den generelle sikkerhetsprofilen til EVOTAZ er basert på tilgjengelige data fra kliniske studier utført med atazanavir, atazanavir forsterket med enten kobicistat eller ritonavir og fra data etter markedsføring.

Fordi EVOTAZ inneholder atazanavir og kobicistat kan det forventes bivirkninger forbundet med hver av de individuelle bestanddelene.

I en fase III-studie (GS-US-216-0114) var de hyppigst rapporterte bivirkningene i gruppen som fikk atazanavir forsterket med kobicistat forbundet med forhøyet bilirubinnivå (se tabell 2).

I to kontrollerte kliniske studier der pasientene fikk atazanavir alene (400 mg en gang daglig) eller atazanavir (300 mg daglig) forsterket med ritonavir (100 mg daglig) var de hyppigst rapporterte bivirkningene kvalme, diaré og gulsott. I de fleste tilfellene ble gulsott rapportert innen få dager til noen måneder etter behandlingsoppstart (se pkt. 4.4).

Kronisk nyresykdom er rapportert etter markedsføring hos hiv-infiserte pasienter behandlet med atazanavir, med eller uten ritonavir (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger er listet opp etter organsystem og frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Liste over bivirkninger i tabellform

Organklassesytem Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
mindre vanlige	hypersensitivitet
<i>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	økt appetitt
mindre vanlige	redusert vekt, vektøkning, anoreksi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
vanlige	insomni, unormale drømmer
mindre vanlige	depresjon, søvnforstyrrelser, desorientering, angst
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
vanlige	hodepine, svimmelhet, søvninghet, dysgeusi
mindre vanlige	perifer nevropati, synkope, amnesi
<i>Øyesykdommer</i>	
svært vanlige	okulær ikterus
<i>Hjertesykdommer</i>	
mindre vanlige	torsades de pointes ^a
sjeldne	QTc-forlengelse ^a , ødem, palpitasjon
<i>Karsykdommer</i>	
mindre vanlige	hypertensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	
mindre vanlige	dyspné
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige	kvalme
vanlige	oppkast, diaré, dyspepsi, abdominalsmerter, abdominal distensjon, flatulens, munntørrhet
mindre vanlige	pankreatitt, gastritt, aftøs stomatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
svært vanlige	gulsott
vanlige	hyperbilirubinemi
mindre vanlige	hepatitt, gallesteinssykdom ^a , kolestase ^a
sjeldne	hepatosplenomegali, galleblærebetennelse ^a
<i>Hud og underhudssykdommer</i>	
vanlige	utslett
mindre vanlige	pruritus, erythema multiforme ^{a,b} , toksiske huderupsjoner ^{a,b} , legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) ^{a,b} , angioødem ^a , urtikaria, alopesi
sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom ^{a,b} , vesikulobulløst utslett, eksem, vasodilatasjon
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
mindre vanlige	myalgi, muskelatrofi, artralgi
sjeldne	myopati
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
mindre vanlige	nyrestainsykdom ^a , hematuri, proteinuri, pollakiuri, interstitiell nefritt, kronisk nyresykdom ^a
sjeldne	nyresmerter

Organklasser Frekvens	Bivirkninger
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
mindre vanlige	gynekomasti
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</i>	
vanlige	fatigue
mindre vanlige	pyreksi, asteni, brystmerter, malaise
sjeldne	forstyrrelser i ganglaget

^a Disse bivirkningene ble identifisert ved hjelp av overvåking av legemidlet etter markedsføring; frekvensene er imidlertid estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antall pasienter eksponert for atazanavir (med og uten ritonavir) i randomiserte kontrollerte og andre tilgjengelige kliniske studier (n = 2321).

^b Se avsnitt Beskrivelse av utvalgte bivirkninger for flere detaljer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom og autoimmune lidelser

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av i lipider og glukose i blodet kan forekomme i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Utslett og assosierte syndromer

Utslett er vanligvis lette til moderate makulopapulære huderupsjoner som forekommer innen de 3 første ukene etter oppstart av behandling med EVOTAZ.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske huderupsjoner og legemiddelutslett med eosinofile og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) har blitt rapportert ved bruk av EVOTAZ (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Kobicistat, et virkestoff i EVOTAZ, har vist seg å redusere estimert kreatininclearance grunnet hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. En økning i serumkreatinin fra baseline, utelukkende på grunn av kobicistats inhiberende effekt, overskrider generelt ikke 0,4 mg/dl.

I studien GS-US-216-0114 forekom det tidlig i behandlingen med kobicistat reduksjoner i estimert kreatininclearance, som deretter stabiliserte seg. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) endring i estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) ved Cockcroft-Gault-metoden etter 144 uker med behandling var $-15,1 \pm 16,5$ ml/min i kombinasjonsgruppen som fikk atazanavir forsterket med kobicistat pluss emtricitabin og tenofovir DF i fast dose, og $-8,0 \pm 16,8$ ml/min i kombinasjonsgruppen som fikk atazanavir forsterket med ritonavir pluss emtricitabin og tenofovir DF i fast dose.

Effekt på leveren

I studien GS-US-216-0114 var hyperbilirubinemi ($> 1 \times$ ULN) vanlig gjennom de 144 ukene med behandling: 97,7 % i kombinasjonsgruppen som fikk atazanavir forsterket med kobicistat pluss emtricitabin og tenofovir DF i fast dose og 97,4 % i kombinasjonsgruppen som fikk atazanavir forsterket med ritonavir pluss emtricitabin og tenofovir DF i fast dose. Imidlertid fikk en høyere andel

av pasientene i gruppen som fikk atazanavir forsterket med kobicistat økninger i total bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ enn de i gruppen som fikk atazanavir forsterket med ritonavir (88,0 % versus 80,9 %). Andelen som avsluttet studiemedisinen på grunn av bivirkninger relatert til bilirubin var liten og samsvarte i begge gruppene (4,9 % i gruppen med kobicistatforsterkning og 4,0 % i gruppen med ritonavirforsterkning). En økning på $> 3 \times \text{ULN}$ i alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase ble registrert hos 12,8 % av pasientene i gruppen som fikk forsterkning med kobicistat og hos 9,0 % av pasientene som fikk forsterkning med ritonavir.

Unormale laboratorieverdier

De hyppigst rapporterte laboratorieavvikene hos pasienter på regimer som inneholder atazanavir og ett eller flere NRTIs var forhøyet total bilirubin, hovedsakelig rapportert som forhøyet indirekte [ukonjugert] bilirubin (87 % grad 1, 2, 3 eller 4). Grad 3 eller 4 økning av total bilirubin viste seg hos 37 % (6 % grad 4). Blant de behandlingserfarne pasientene som ble behandlet med atazanavir 300 mg én gang daglig med 100 mg ritonavir én gang daglig med median varighet på 95 uker, hadde 53 % av dem grad 3-4 økning i total bilirubin. Blant behandlingsnaive pasienter som ble behandlet med atazanavir 300 mg én gang daglig og med 100 mg ritonavir én gang daglig, med median varighet på 96 uker, hadde 48 % grad 3-4 økning i total bilirubin (se pkt. 4.4).

Andre utpregede kliniske laboratorieavvik (grad 3 eller 4) rapportert hos ≥ 2 % av pasientene på regimer som inneholder atazanavir og ett eller flere NRTIs inkluderte: forhøyet verdier av kreatinkinase (7 %), alaninaminotransferase/serumglutamin-pyruvintransaminase (ALAT/SGPT) (5 %), lave verdier av nøytrofiler (5 %), forhøyet verdier av aspartataminotransferase/serumglutamin-oksalsyretransaminase (ASAT/SGOT) (3 %) og lipase (3 %).

To prosent av pasientene som ble behandlet med atazanavir opplevde samtidig stigning av grad 3-4 ALAT/ASAT og grad 3-4 total bilirubin.

Pediatrik populasjon

Pediatriske pasienter fra 3 måneder til < 12 år

I kliniske studier hadde pediatriske pasienter i alderen 3 måneder inntil 18 år en gjennomsnittlig varighet av behandlingen med atazanavir på 115 uker. Sikkerhetsprofilen i disse studiene var samlet sett sammenlignbare med det som er sett hos voksne. Både asymptomatisk førstegrads (23 %) og andregrads (1 %) atrioventrikulær blokk ble rapportert hos pediatriske pasienter. De hyppigst rapporterte laboratorie-uregelmessigheter hos pediatriske pasienter som fikk atazanavir, var økning i total bilirubin ($\geq 2,6$ ganger øvre normalnivå (ULN), grad 3-4), noe som oppstod hos 45 % av pasientene.

Pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt over 35 kg

Sikkerhet av atazanavir administrert med kobicistat sammen med to NRTIer (N = 14) ble evaluert hos pediatriske virologisk suppresserte pasienter mellom 12 og < 18 år med hiv-1-infeksjon i en 48 ukers åpen klinisk studie (GS-US-216-0128). I denne studien var sikkerhetsprofilen av atazanavir og kobicistat lik den hos voksne.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig infeksjon med hepatitt B- og/eller hepatitt C-virus

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-infeksjon var mer utsatt for å få forhøyet baseline levertransaminase enn de uten kronisk viral hepatitt. Forekomsten av høyere bilirubinverdi var den samme hos disse pasientene som hos de uten viral hepatitt. Forekomsten av ny hepatitt eller høyere transaminase hos samtidig infiserte pasienter var sammenlignbar mellom atazanavir og komparatorregimer (se pkt. 4.4).

Pasienter med samtidig infeksjon med kronisk hepatitt B- og/eller hepatitt C-virus:

I GS-US-216-0114 var 3,6 % av pasientene positive for hepatitt B overflateantigen og 5,3 % var seropositive for hepatitt C-virus. Pasienter med signifikant unormale leverfunksjonstester hadde generelt unormale transaminaser (ASAT og ALAT) ved baseline, underliggende samtidig infeksjon

med kronisk eller akutt hepatitt B eller C, samtidig behandling med levertoksiske legemidler (f. eks isonazid) eller en sykdomshistorie med alkoholisme eller alkoholmisbruk.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Erfaring med akutt overdosering med EVOTAZ hos mennesker er begrenset.

Det finnes ikke noe spesifikt antidot ved overdosering med EVOTAZ. Dersom en overdosering forekommer må pasienten overvåkes for toksisitet. Behandlingen bør bestå av generell støttebehandling inkludert overvåking av vitale funksjoner og EKG i tillegg til observasjon av pasientens kliniske status. Siden atazanavir og kobicistat hovedsakelig metaboliseres i leveren og har høy proteinbinding er det usannsynlig at dialyse vil gjøre nytte med betydelig fjerning av legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk; antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR15

Virkningsmekanisme

EVOTAZ er et kombinasjonsprodukt i fast dose av det antivirale legemidlet atazanavir forsterket med den farmakokinetiske forsterkeren kobicistat.

Atazanavir

Atazanavir er en azapeptid hiv-1-proteasehemmer (PI). Stoffet hemmer selektivt den virus-spesifikke utviklingen av virale Gag-Pol-proteiner i virusinfiserte celler, og vil dermed forhindre dannelse av modne viruspartikler og infisering av andre celler.

Kobicistat

Kobicistat er en selektiv, mekanismebasert inhibitor av P450-cytokromene og CYP3A-subfamiliene. Inhibering av CYP3A-medierte metabolisme med kobicistat forsterker den systemiske eksponeringen for CYP3A-substrater, slik som atazanavir, hvor biotilgjengeligheten er begrenset og halveringstiden forkortet på grunn av CYP3A-avhengig metabolisme.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir viser anti-hiv-1-aktivitet (inkludert alle undertyper som ble testet) og anti-hiv-2-aktivitet i cellekulturer.

Kobicistat

Kobicistat har ingen antiviral aktivitet.

Farmakodynamiske effekter

Effekt av kobicistat på farmakokinetikken til atazanavir

Den antivirale effekten av EVOTAZ skyldes atazanavirdelen. Aktiviteten til kobicistat som en farmakokinetisk forsterker er vist i farmakokinetiske studier. I disse farmakokinetiske studiene var eksponeringen for atazanavir 300 mg med kobicistat 150 mg samsvarende med den som ble observert ved forsterkning med ritonavir 100 mg. EVOTAZ er bioekvivalent med atazanavir 300 mg én gang daglig og kobicistat 150 mg én gang daglig gitt samtidig som to enkelttabletter (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Hos behandlingsnaive hiv-infiserte pasienter

Sikkerhet og effekt av atazanavir sammen med kobicistat ble evaluert i den randomiserte, dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fase 3-studien GS-US-216-0114 med behandlingsnaive hiv-1-infiserte pasienter med kreatininclearance ved baseline på mer enn 70 ml/min (n = 692).

Pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til å få enten atazanavir 300 mg med kobicistat 150 mg én gang daglig eller atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg én gang daglig, hvor hver ble administrert med et fast bakgrunnsregime inneholdende tenoforvir DF 300 mg og emtricitabin 200 mg administrert som en kombinasjonstablett i fast dose. Randomiseringen ble stratifisert ved å kartlegge hiv-1 RNA-nivå ($\leq 100\,000$ kopier/ml eller $> 100\,000$ kopier/ml). Virologisk responsrate ble evaluert i begge behandlingsarmene, og virologisk respons var definert som oppnåelse av en udetekterbar virusmengde (< 50 hiv-1 RNA-kopier/ml). Det var kjent ved baseline at virusene var følsomme for atazanavir, emtricitabin og tenofovir DF.

Demografiske egenskaper og egenskaper ved baseline var like mellom gruppene som fikk atazanavir med kobicistat og atazanavir med ritonavir. Den mediane alderen til pasientene var 36 år (variasjon: 19-70). Den mediane plasmakonsentrasjonen for hiv-1 RNA ved baseline var $4,81 \log_{10}$ kopier/ml (variasjon: 3,21-6,44). Det mediane CD4⁺ celletallet var 352 celler/mm^3 (variasjon: 1-1455) og 16,9 % hadde celletall $\leq 200 \text{ celler/mm}^3$. Prosentandelen av pasienter ved baseline med virusmengde $> 100\,000$ kopier/ml var 39,7 %. Behandlingsutfall ved uke 48 og 144 i GS-US-216-0114 studien er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Virologisk utfall av randomisert behandling i GS-US-216-0114-studien ved uke 48^a og 144^b

	Uke 48		Uke 144	
	Atazanavir med kobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir med ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir med kobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir med ritonavir ^f (n = 348)
Virologisk suksess hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Behandlingsdifferanse	-2,2 % (95 % KI = -7,4 %, 3,0 %)		-2,1 % (95 % KI = -8,7 %, 4,5 %)	
Virologisk svikt^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Ingen virologiske data i 48-ukers- eller 144-ukersvinduet	9 %	9 %	20 %	21 %
Avsluttet studiemedisin på grunn av bivirkninger eller død ^d	6 %	7 %	11 %	11 %

	Uke 48		Uke 144	
	Atazanavir med kobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir med ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir med kobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir med ritonavir ^f (n = 348)
Avsluttet studiemedisin av andre årsaker og siste tilgjengelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Manglende data for perioden, men fikk studiemedisin	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^a 48-ukersvinduet er mellom dag 309 og 378 (inkludert)

^b 144-ukersvinduet er mellom dag 967 og 1050 (inkludert)

^c Inkluderer pasienter som hadde ≥ 50 kopier/ml i 48- eller 144-ukersvinduene, pasienter som avsluttet tidlig på grunn av mangel på eller tap av effekt, pasienter som avsluttet av andre årsaker enn bivirkninger, død eller mangel eller tap av effekt og som ved tidspunktet for avslutning hadde en virusverdi på ≥ 50 kopier/ml.

^d Inkluderer pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger (AE) eller død ved ethvert tidspunkt fra dag 1 og gjennom tidsperioden, dersom dette resulterte i manglende virologiske effektdata i den spesifiserte perioden.

^e Inkluderer pasienter som avsluttet av andre årsaker enn bivirkninger, død eller mangel på eller tap av effekt, f.eks. tilbaketrekning av samtykke, mangel på oppfølging.

^f Pluss bakgrunnsregime med kombinasjon av emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg i fast dose.

Atazanavir med kobicistat og emtricitabin og tenofovir DF i fast dose var ikke underlegen i oppnåelse av hiv-1 RNA < 50 kopier/ml når det ble sammenlignet med atazanavir med ritonavir og emtricitabin og tenofovir DF i en fast dosekombinasjon.

I studie GS-US-216-0114 var gjennomsnittlig økning i CD4+-celletall fra baseline ved uke 48 og 144 henholdsvis 213 og 310 celler/mm³ hos pasienter som fikk atazanavir forsterket med kobicistat, og henholdsvis 219 og 332 celler/mm³ hos pasienter som fikk atazanavir forsterket med ritonavir.

Resistens

Resistensprofilen til EVOTAZ er drevet av atazanavir. Kobicistat selekterer ingen mutasjoner for hiv-resistens på grunn av legemidlets mangel på antiviral aktivitet.

Atazanavir

I kliniske studier med antiretrovirale behandlingsnaive pasienter som fikk uforsterket atazanavir, er I50L-substitusjonen noen ganger kombinert med A71V-endring, signaturresistenssubstitusjonen for atazanavir. Resistensnivået til atazanavir varierte fra 3,5 til 29 ganger uten tegn på fenotypisk kryssresistens overfor andre proteasehemmere. For mer informasjon se preparatomtalen for REYATAZ.

Atazanavir med kobicistat

Begrensede data er tilgjengelige vedrørende utvikling av resistens mot atazanavir forsterket med kobicistat.

I en analyse fra pasienter med behandlingssvikt som fikk atazanavir 300 mg sammen med kobicistat 150 mg i GS-US-216-0114-studien i 144 uker var evaluerbare data fra alle de 21 pasientene med virologisk svikt i denne gruppen tilgjengelige (6 %, 21/344). Blant de 21 pasientene, utviklet 3 av dem den emtricitabin-relaterte resistenssubstitusjonen M184V. Ingen pasienter utviklet den tenofovir-relaterte resistenssubstitusjon K65R, K70E eller noen primære resistenssubstitusjoner assosiert med inhibering av proteaser. I gruppen som fikk atazanavir 300 mg sammen med ritonavir 100 mg var evaluerbare data tilgjengelige for alle de 19 pasientene med virologisk svikt (5 %, 19/348). Blant de 19 pasientene utviklet 1 av dem den emtricitabin-relaterte resistenssubstitusjonen M184V, uten noen tenofovir- eller proteasehemmer-relaterte resistenssubstitusjoner.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter fra 3 måneder til < 12 år eller med kroppsvekt under 35 kg

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med EVOTAZ for behandling av hiv-1-infeksjon (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Pediatriske pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt over 35 kg

Sikkerhet og effekt av atazanavir med kobicistat ble evaluert i en åpen fase-2/3-studie GS-US-216-0128 hos pediatriske virologisk suppresserte pasienter mellom 12 og < 18 år med hiv-1-infeksjon med estimert baseline kreatinin clearance ≥ 90 ml/min. 14 pasienter fikk atazanavir 300 mg én gang daglig med kobicistat 150 mg én gang daglig administrert med en grunnlagsbehandling bestående av to NRTIer.

Median alder hos pasientene var 14 år (område: 12 til 17); median vekt hos pasientene var 52,7 kg (område: 46,5 til 63,3); 71 % var gutter; 57 % var av asiatisk opphav, 29 % var av europeisk opphav, og 14 % var afrikansk opphav. Ved baseline hadde 13/14 pasienter plasma hiv-1-RNA < 50 kopier/ml og 1 person hadde plasma hiv-1-RNA = 50 kopier/ml.

Hos pasienter behandlet med atazanavir + kobicistat var median baseline CD4+ celletall og CD4+% henholdsvis 770 celler/mm³ (område: 486 til 1765) og 33 % (område: 23 % til 45 %). Ved uke 48 hadde 93 % (13/14) av pasientene opprettholdt hiv-1-RNA < 50 kopier/ml og endring i median fra baseline CD4+ celletall og CD4+% var henholdsvis -60 celler/mm³ og -0,3 %. 3 av 14 pasienter ble kvalifisert til resistensanalyse. 1 pasient viste ingen resistens i protease eller revers transkriptase og 2 pasienter hadde manglende data på grunn av analysefeil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En tablett med EVOTAZ er bioekvivalent med en kapsel med atazanavir (300 mg) pluss en tablett med kobicistat (150 mg) administrert som enkeltdose sammen med et lett måltid hos friske personer (n = 62).

Følgende beskrivelser reflekterer atazanavirs farmakokinetiske egenskaper i kombinasjon med kobicistat eller egenskapene til de enkelte virkestoffene i EVOTAZ.

Absorpsjon

I en studie hvor hiv-infiserte pasienter (n = 22) ble instruert til å ta atazanavir 300 mg sammen med kobicistat 150 mg én gang daglig med mat, var verdiene for atazanavir ved steady-state for C_{maks} , AUC_{tau} og C_{tau} (gj.snitt. $\pm$ SD) henholdsvis $3,9 \pm 1,9$ mikrog/ml, $46,1 \pm 26,2$ mikrog*time/ml og $0,80 \pm 0,72$ mikrog/ml. Steady-state-verdier for kobicistat for C_{maks} , AUC_{tau} og C_{tau} (gj.snitt $\pm$ SD) var henholdsvis $1,5 \pm 0,5$ mikrog/ml, $11,1 \pm 4,5$ mikrog*time/ml og $0,05 \pm 0,07$ mikrog/ml (n = 22).

Effekt av mat

Administrering av en enkeltdose med EVOTAZ sammen med et lett måltid (336 kcal, 5,1 g fett, 9,3 g protein) resulterte i en økning på 42 % i C_{maks} for atazanavir, en økning på 28 % i AUC for atazanavir, en økning på 31 % i C_{maks} for kobicistat og en økning på 24 % i AUC for kobicistat i forhold til fastende tilstand. Administrering av en enkeltdose med EVOTAZ sammen med et fettriikt måltid (1038 kcal, 59 g fett, 37 g protein) resulterte i en reduksjon på 14 % i C_{maks} for atazanavir med ingen endringer i AUC for atazanavir eller eksponering for kobicistat (C_{maks} , AUC) i forhold til fastende tilstand. 24-timerskonsentrasjonen for atazanavir etter et fettriikt måltid var økt med ca. 23 % på grunn av forsinket absorpsjon. Median T_{maks} økte fra 2,0 til 3,5 timer. Etter et fettriikt måltid ble C_{maks} og AUC redusert med henholdsvis 36 % og 25 % sammenliknet med et lett måltid. 24-timers atazanavirkonsentrasjonen var imidlertid den samme da EVOTAZ ble gitt med et lett måltid og et fettriikt måltid. For å øke biotilgjengeligheten bør EVOTAZ tas med mat.

Distribusjon

Atazanavir

Atazanavir var ca. 86 % bundet til humane serumproteiner over et konsentrasjonsområde på mellom 100 og 10 000 ng/ml. Atazanavir bindes til både alfa-1-syre-glykoprotein (AAG) og albumin i tilsvarende grad (henholdsvis 89 % og 86 % ved 1000 ng/ml). I en multipel-dose-studie med hiv-infiserte pasienter dosert med 400 mg atazanavir én gang daglig med et lett måltid i 12 uker, ble atazanavir detektert i cerebrospinalvæske og semen.

Kobicistat

Kobicistat har en bindingsgrad til humane plasmaproteiner på 97-98 % og gjennomsnittlig konsentrasjonsdifferanse mellom plasma og blod var 2.

Biotransformasjon

Atazanavir

Studier på mennesker og *in vitro*-studier med humane levermikrosomer har demonstrert at atazanavir hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4-isozym til oksygenerte metabolitter. Metabolitter utskilles så i gallen enten som frie eller glukuroniderte metabolitter. Mindre viktige metabolske veier er N-dealkylering og hydrolyse. To uvesentlige atazanavirmetabolitter har vært påvist i plasma. Ingen av metabolittene demonstrerte antiviral aktivitet *in vitro*.

Kobicistat

Kobicistat metaboliseres via CYP3A4 (hoved)- og CYP2D6 (tilleggs)-mediert oksidering og gjennomgår ikke glukuronidering. Etter oral administrering av [¹⁴C]kobicistat var 99 % av sirkulerende radioaktivt kobicistat i plasma uendret kobicistat. Lave nivåer av metabolitter er sett i urin og feces, og bidrar ikke til den hemmende aktiviteten av kobicistat på CYP3A4.

Eliminasjon

Atazanavir

Etter en 400 mg enkeltdose [¹⁴C]atazanavir, ble 79 % og 13 % av total radioaktivitet gjenvunnet i henholdsvis feces og urin. Uendret legemiddel utgjorde ca. 20 % og 7 % av den administrerte dosen i henholdsvis feces og urin. Gjennomsnittlig utskillelse i urinen av uendret legemiddel var 7 % etter 2 ukers dosering av 800 mg én gang daglig. Hos hiv-infiserte voksne pasienter (n = 33, kombinerte studier) var gjennomsnittlig halveringstid innenfor et doseringsintervall for atazanavir på 12 timer ved steady-state etter en 300 mg dose daglig med ritonavir 100 mg én gang daglig med et lett måltid.

Kobicistat

Etter oral administrering av [¹⁴C]kobicistat ble henholdsvis 86 % og 8,2 % gjenvunnet i feces og urin. Den mediane terminale halveringstiden i plasma etter administrering av kobicistat var ca. 3-4 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Atazanavir

Atazanavir viser ikke-lineær farmakokinetikk med større enn dose-proposjonale økninger i verdier av AUC og C_{maks} i et doseringsintervall på 200 mg til 800 mg én gang daglig.

Kobicistat

Eksposering av kobicistat er ikke-lineær og større enn dose-proposjonale økninger i intervallet 50 mg til 400 mg, samsvarende med en mekanismebasert CYP3A-hemmer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Atazanavir

Hos friske individer var eliminering av uendret atazanavir gjennom nyrene ca. 7 % av den administrerte dosen. Det er ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for atazanavir med kobicistat hos pasienter med nyresvikt. Atazanavir gitt som gjentatte doser på 400 mg én gang daglig har blitt undersøkt hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($n = 20$), inkludert de som får hemodialyse. Selv om denne studien hadde noen begrensninger (f.eks. ble ikke konsentrasjonen av ubundet legemiddel undersøkt), antyder resultatene at farmakokinetiske parametre for atazanavir ble redusert med 30 % til 50 % hos pasienter som får hemodialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Mekanismen for denne reduksjonen er ukjent (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kobicistat

En studie av farmakokinetikken til kobicistat hos ikke-hiv-1-infiserte pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance under 30 ml/min), ble utført. Ingen betydningsfulle forskjeller ble observert mellom pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske individer, samsvarende med den lave renale clearance av kobicistat.

Nedsatt leverfunksjon

Atazanavir

Atazanavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig av leveren. Virkningen nedsatt leverfunksjon kan ha på atazanavirs farmakokinetikk når gitt sammen med kobicistat har ikke blitt undersøkt. Konsentrasjonen av atazanavir gitt med kobicistat forventes å øke hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kobicistat

Atazanavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig av leveren. En studie av farmakokinetikk med ikke-hiv-1-infiserte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B) ble utført. Ingen kliniske relevante forskjeller ble observert mellom pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og friske individer. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) på farmakokinetikken til kobicistat er ikke undersøkt.

Eldre

Farmakokinetikken til atazanavir og kobicistat, alene eller i kombinasjon, er ikke blitt evaluert i hos eldre (65 år eller eldre).

Pediatrike pasienter

Pediatrike pasienter fra 3 måneder til < 12 år

Det er ingen data tilgjengelig vedrørende farmakokinetikken til atazanavir og kobicistat i kombinasjon hos pediatrike pasienter mellom 3 måneder til < 12 år.

Pediatrike pasienter fra 12 til < 18 år og med kroppsvekt over 35 kg

Hos pediatrikepasienter mellom 12 og < 18 år som fikk kobicistat-forsterket atazanavir ($n = 14$) i studie GS-US-216-0128 var eksponering av atazanavir og kobicistat (AUC_{tau} , C_{maks} , og C_{min}) høyere (24 % til 180 %) enn hos voksne. Økningen var likevel ikke ansett som klinisk signifikant ettersom sikkerhetsprofilene var like hos voksne og pediatrike pasienter.

Kjønn

Ingen kliniske relevante forskjeller mellom kjønnene er identifisert for atazanavir og kobicistat.

Etnisitet

Ingen kliniske relevante forskjeller på grunn av etnisitet er identifisert for atazanavir og kobicistat.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en 3-måneders kombinasjonsstudie av toksisitet av oral atazanavir og kobicistat hos rotter var det tilsynelatende ingen toksiske interaksjoner da ingen additiv eller synergistisk toksisitet ble observert. Ved sammenlikning med profilen til hvert enkelt legemiddel kunne alle funn tilskrives enten atazanavir eller kobicistat.

I en *ex vivo* farmakologisk studie med kaniner ble isolerte hjerter eksponert for atazanavir, kobicistat eller atazanavir og kobicistat i kombinasjon. Hvert enkelt legemiddel hadde effekter på venstre ventrikkels kontraktilitet og PR-forlengelse ved konsentrasjoner på minst 35 ganger høyere dosering enn de frie konsentrasjonene av atazanavir og kobicistat anbefalt hos mennesker (RHD) C_{maks} . Ved administrering i kombinasjon ble det ikke observert tydelige additive eller synergistiske kardiovaskulære effekter med atazanavir- og kobicistatkonsentrasjoner som var minst 2 ganger høyere enn frie atazanavir og kobicistat-konsentrasjoner ved RHD C_{maks} .

De følgende beskrivelsene reflekterer de prekliniske resultatene fra de individuelle aktive substansene i EVOTAZ.

Atazanavir

I toksisitetsstudier med gjentatte doser til mus, rotter og hunder, var atazanavir-relaterte funn generelt begrenset til leveren og inkluderte generelt minimal til lett økning i serumbilirubin og leverenzymmer, hepatocellulær vakuolisering og hypertrofi og, kun i hunnmus, hepatisk enkelcellenekrose. Systemisk atazanavireksponering hos mus (hanner), rotter og hunder på doser forbundet med leverendringer tilsvarte minst det som er observert hos mennesker gitt 400 mg én gang daglig. Hos hunnmus var atazanavireksponering som forårsaker enkelcellenekrose ved én dose 12 ganger høyere enn det mennesker eksponeres for ved 400 mg én gang daglig. Serumkolesterol og glukose viste minimal til lett økning hos rotter, men ikke hos mus eller hunder.

Den klonete humane hjertekaliumkanalen (hERG) ble hemmet med 15 % i *in vitro*-studier med en atazanavirkonsentrasjon (30 mikromol) tilsvarende 30 ganger C_{maks} av fritt legemiddel hos mennesker. Tilsvarende konsentrasjon av atazanavir økte aksjonspotensialets varighet (APD₉₀) med 13 % i Purkinjefibrene i kaniner. Elektrokardiografiske endringer (sinusbradykardi, forlengelse av PR-intervall, forlengelse av QT-intervall og forlengelse av QRS-komplekset) ble bare sett i en innledende 2-ukers oral toksisitetsstudie foretatt på hunder. Påfølgende 9 måneders orale toksisitetsstudier med hunder viste ingen legemiddelrelaterte elektrokardiografiske endringer. Hvilken klinisk betydning disse ikke-kliniske data har er uvisst. Muligheten for at dette produktet kan ha innvirkning på hjertet hos mennesker kan ikke utelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved overdosering bør muligheten for PR-forlengelse overveies (se pkt. 4.9).

I en studie vedrørende fertilitet og tidlig embryonal utvikling hos rotter endret atazanavir østrussyklus uten effekter på parring eller fertilitet. Ingen teratogene effekter ble sett hos rotter eller kaniner da moren fikk toksiske doser. Hos drektige kaniner ble store lesjoner i mage og tarm observert i døde eller døende hunnkaniner ved maternelle doser som var 2 og 4 ganger høyeste dose administrert i den definitive studien på embryoutvikling. Ved vurdering av pre- og postnatal utvikling hos rotter ga atazanavir en forbigående reduksjon i kroppsfett hos ungene ved maternell toksisk dose. Systemisk eksponering for atazanavir ved doser som ga maternell toksisitet var minst like høy eller litt høyere enn det som er observert hos mennesker som fikk 400 mg én gang daglig.

Atazanavir var negativ i en Ames prøve på revers-mutasjon, men induserte kromosomavvik *in vitro* både i fravær og nærvær av metabolsk aktivering. I *in vivo*-studier med rotter induserte ikke atazanavir mikronuklei i beinmarg, DNA-skade i duodenum (comet assay) eller tilfeldig DNA-reparasjon i lever ved høyere plasma- og vevskonsentrasjoner enn de som var klastogene *in vitro*.

I langtids karsinogenitetsstudier av atazanavir hos mus og rotter, ble det sett en økt forekomst av godartet leveradenom hos hunnmus. Denne høyere forekomsten av godartet adenom i leveren til hunnmus var trolig sekundær til cytotoxiske leverforandringer manifestert av enkelcellenekrose og

anses ikke for å være av noen betydning for mennesker ved de eksponeringer som beregnes. Det var ingen tumorogene funn hos hannmus eller rotter.

Atazanavir økte opasiteten i hornhinner hos kveg i en *in vitro* øyeirritasjonsstudie, og indikerte at det kan virke irriterende på øynene ved direkte øyekontakt.

Kobicistat

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Ingen teratogene effekter ble observert i studier av utviklingstoksitet hos rotter og kaniner. Hos rottefostre oppstod endringer i mineralisering i ryggrad og brystbein ved en dose som medførte betydelig maternell toksisitet.

Ex vivo studier med kaniner og *in vivo* studier med hunder indikerer at kobicistat har et lavt potensiale for QT-forlengelse og kan gi en liten forlengelse i PR-intervall og redusere venstre ventrikkelfunksjon ved gjennomsnittlige konsentrasjoner på minst 10 ganger human eksponering ved den anbefalte dosen på 150 mg daglig.

En langtids karsinogenitetsstudie med kobicistat hos rotter viste tumorgent potensiale spesifikt hos denne arten og regnes for å ha liten klinisk relevans hos mennesker. En langtids karsinogenitetsstudie med mus viste ikke potensiale for karsinogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460(i))
karmellosenatrium (E468)
natriumstivelseglykolat
krysspovidon (E1202)
stearinsyre (E570)
magnesiumstearat (E470b)
hydroksypropylcellulose (E463)
silika (E551)

Filmdrasjering

hypromellose (hydroksypropylmetylcellulose, E464)
titanidioksid (E171)
talkum (E553b)
triacetin (E1518)
rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av høydensitetspolyetylen (HDPE) med barnesikker kork av polypropylen. Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tabletter og fuktabsorberende silikagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytterkartong inneholdende 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og ytterkartong inneholdende 90 (3 bokser á 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1025/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juli 2015

Dato for siste fornyelse: 27. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EC og i enhver påfølgende oppdatering publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**TEKST PÅ YTTERKARTONG OG BOKSETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmdrasjerte tabletter
atazanavir/kobicistat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat) og 150 mg kobicistat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter.
90 (3 bokser med 30) film-drasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1025/001 30 film-drasjerte tabletter
EU/1/15/1025/002 90 (3 bokser med 30) film-drasjerte tabletter.

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

evotaz

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmdrasjerte tabletter atazanavir/kobicistat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EVOTAZ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker EVOTAZ
3. Hvordan du bruker EVOTAZ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer EVOTAZ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EVOTAZ er og hva det brukes mot

EVOTAZ inneholder to aktive substanser:

- **atazanavir er et antiviralt (eller antiretroviralt) legemiddel.** Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles *proteasehemmere*. Disse medisinene kontrollerer infeksjonen med humant immunsviktvirus (hiv-infeksjonen) ved å hemme produksjonen av et protein som hiv trenger for å formere seg. De virker ved å redusere mengden av hiv i kroppen og på denne måten styrke immunforsvaret. Dermed reduserer atazanavir risikoen for å utvikle sykdom som følger hiv-infeksjonen.
- **kobicistat, en booster (farmakokinetisk forsterker) for å forbedre effekten av atazanavir.** Kobicistat behandler ikke hiv direkte, men øker nivået av atazanavir i blodet. Dette skjer ved at nedbrytningen av atazanavir bremses ned og at det dermed blir i kroppen lenger.

EVOTAZ kan brukes av voksne og ungdom (fra 12 år og eldre med kroppsvekt på minst 35 kg), som er smittet med hiv, viruset som forårsaker ervervet immunsviktsyndrom (aids). Det skrives vanligvis ut i kombinasjon med andre anti-hiv-legemidler for å bidra til å kontrollere hiv-infeksjonen din. Legen vil snakke med deg om hvilken kombinasjon av disse medisinene som sammen med EVOTAZ er den beste for deg.

2. Hva du må vite før du bruker EVOTAZ

Bruk ikke EVOTAZ:

- **dersom du er allergisk** overfor atazanavir, kobicistat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- **dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer**
- **dersom du bruker noen av disse legemidlene:** se også *Andre legemidler og EVOTAZ*
rifampicin (et antibiotikum som brukes til behandling av tuberkulose)
 - karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (brukes til å forebygge anfall)
 - apalutamid, enkorafenib, ivosidenib (brukes til behandling av kreft)
 - astemizol eller terfenadin (brukes vanligvis til behandling av allergisymptomer og kan være tilgjengelige uten resept); cisaprid (brukes til behandling av sure oppstøt, også kalt

- halsbrann); pimoqid (brukes til behandling av schizofreni); amiodaron, dronedaron, kinidin, lidokain (injiserbar) eller bepridil (brukes til å korrigere hjerterytmen); ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, ergometrin og metylergonovin (brukes mot hodepine); og alfuzosin (brukes til behandling av forstørret prostatakjertel)
- kvetiapin (brukes til behandling av schizofreni, bipolare lidelser og alvorlige depressive lidelser); lurasidon (brukes til behandling av schizofreni)
- medisiner som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*, urteproduktet prikkperikum)
- triazolam og oral (tatt gjennom munnen) midazolam (brukt for å hjelpe deg å sove og/eller redusere angst)
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (brukes til å redusere blodkolesterol)
- avanafil (brukes til behandling av erektil dysfunksjon)
- kolkisin (brukes til behandling av gikt), hvis du har nyre- og/eller leverproblemer
- dabigatran og tikagrelor (brukes til å forebygge og redusere blodpropper)
- legemidler som inneholder grazoprevir, inkludert den faste dosekombinasjonen elbasvir/grazoprevir og den faste dosekombinasjonen glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle kronisk hepatitt C-infeksjon)

Bruk ikke sildenafil sammen med EVOTAZ når sildenafil brukes til behandling av høyt blodtrykk i lungearterien. Sildenafil blir også brukt til behandling av erektil dysfunksjon. Snakk med lege dersom du bruker sildenafil til behandling av erektil dysfunksjon.

Informér lege hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Enkelte personer må ta spesielle hensyn før eller mens de tar EVOTAZ. Snakk med lege eller apotek før du tar EVOTAZ.

EVOTAZ helbreder ikke hiv-infeksjon. Du kan fortsatt utvikle infeksjoner eller andre sykdommer i forbindelse med hiv-sykdommen.

Du må informere lege:

- dersom du har leverproblemer
- dersom du utvikler tegn eller symptomer på gallestein (smerter i høyre side). Gallesten er rapportert hos pasienter som bruker atazanavir, som er en bestanddel i EVOTAZ.
- dersom du har hemofili type A eller B Du kan oppleve økt blødning.
- dersom du har problemer med nyrene eller trenger hemodialyse. Nyrestein har forekommet hos pasienter som tar atazanavir, ett av virkestoffene i EVOTAZ. Si ifra til lege hvis du utvikler tegn eller symptomer på nyrestein (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vannlating).
- dersom du tar befruktningshindrende midler ("**p-piller**") for å hindre graviditet. Hvis du for øyeblikket bruker p-piller eller p-plaster for å hindre graviditet bør du bruke en ytterligere eller annen type prevensjon (f.eks. kondom)

Hos noen pasienter med langt kommet hiv-infeksjon (aids), som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at behandling mot hiv-infeksjon er startet opp. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunforsvar, noe som gjør at kroppen kan bekjempe infeksjoner som kan ha vært tilstede uten merkbare symptomer. Hvis du merker noen som helst symptomer på infeksjon, må du umiddelbart informere legen. I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner mot hiv-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvakhet, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en skjelettsykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelingsproblemer. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Hyperbilirubinemi (en økning av bilirubinnivået i blodet) har oppstått hos pasienter som får EVOTAZ. Tegnene kan være svak gulfarging av huden eller øynene. Informer lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnson syndrom, har blitt rapportert hos pasienter som bruker EVOTAZ. Informer lege umiddelbart dersom du utvikler utslett.

EVOTAZ kan påvirke hvor godt nyrene dine fungerer.

Informér lege hvis du merker forandringer i hvordan hjertet ditt slår (hjerterytmeforandringer).

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller barn med kroppsvekt på under 35 kg ettersom bruk av EVOTAZ ikke er undersøkt hos denne populasjonen.

Andre legemidler og EVOTAZ

Du må ikke bruke EVOTAZ sammen med visse medisiner. Disse er listet under Bruk ikke EVOTAZ, i starten av punkt 2.

Det er andre legemidler som ikke kan brukes sammen med, eller som kan kreve en endring i bruksmåte, når de tas med EVOTAZ. Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- legemidler som inneholder ritonavir eller kobicistat (boostere/forsterkende midler)
- andre legemidler til behandling av hiv-infeksjon. (f.eks. indinavir, didanosin, tenofovirdisoproksil, tenofoviralafenamid, efavirenz, etravirin, nevirapin og maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (brukes til å behandle hepatitt C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (brukes av menn til behandling av impotens [erektile dysfunksjon])
- hvis du bruker et oralt befruktningshemmende middel ("p-piller") Du bør også bruke et tilleggsprevensjon (f.eks. kondom).
- legemidler brukt til å behandle lidelser knyttet til magesyre (halsbrann) (for eksempel antacida, H₂-blokkere som famotidin og protonpumpehemmere som omeprazol)
- disopyramid, flekainid, meksiletin, propafenon, digoksin, bosentan, amlodipin, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil, diltiazem, metoprolol og timolol (legemidler som senker blodtrykket, reduserer hjerterefrekvensen eller korrigerer hjerterytmen)
- atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin og rosuvastatin (brukes til å redusere blodkolesterol)
- salmeterol (brukes til behandling av astma)
- ciklosporin, takrolimus og sirolimus (legemidler som reduserer virkningene fra kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, klaritromycin)
- ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og flukonazol (soppdrepende legemidler)
- metformin (brukes til behandling av diabetes type 2)
- warfarin, apiksaban, edoksaban, klopidoogrel og rivaroksaban (brukes til å redusere blodpropper)
- irinotekan, dasatinib, nilotinib, vinblastin og vinkristin (brukes til behandling av kreft)
- trazodon (brukes til behandling av depresjon)

- perfenazin, risperidon, tioridazin, midazolam (gitt som injeksjon), buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og zolpidem (brukes til å behandle lidelser i nervesystemet)
- buprenorfin (brukes til behandling av opioidavhengighet og smerter)
- elagoliks (brukes til å behandle endometrioserelaterte smerter)
- fostamatinib (brukes til å behandle voksne med lavt blodplatetall)

Snakk med lege hvis du tar noen av disse legemidlene: kortikosteroider, inkludert deksametason, betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison og triamcinolon. Disse medisinene brukes til å behandle allergier, astma, inflammatoriske tarmsykdommer, betennelsestilstander i øynene, ledd og muskler og andre betennelsestilstander. Dersom du ikke kan bruke andre medisiner mot disse tilstandene, skal disse medisinene kun brukes etter en medisinsk vurdering og under tett oppfølging av lege, for å følge med på om du får bivirkninger av kortikosteroider.

Graviditet og amming

EVOTAZ skal ikke brukes under graviditet fordi nivåer av legemidlet i blodet ditt kan være redusert under graviditeten og det kan være de ikke lenger er høye nok til å kontrollere hiv. Legen kan forskrive andre legemidler hvis du blir gravid mens du bruker EVOTAZ.

Atazanavir, en bestanddel av EVOTAZ, går over i morsmelk. Det er ikke kjent om kobicistat, den andre bestanddelen av EVOTAZ, går over i morsmelk hos mennesker, men den har blitt vist å gå over i morsmelk hos dyr. Pasienter bør ikke amme mens de tar EVOTAZ.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, ***bør du snakke med legen så snart som mulig***

Kjøring og bruk av maskiner

Noen pasienter har rapportert svimmelhet når de tar atazanavir eller kobicistat, som er virkestoffer i EVOTAZ. Hvis du føler deg svimmel eller ør skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner, og kontakte lege umiddelbart.

3. Hvordan du bruker EVOTAZ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Du kan da være sikker på at legemidlet er fullt ut effektivt og du reduserer risikoen for at hiv-viruset utvikler resistens mot behandlingen.

Den anbefalte voksen og ungdom (12 år og eldre med kroppsvekt på minst 35 kg) dose av EVOTAZ er én tablett daglig gjennom munnen og med mat, i kombinasjon med andre hiv-medisiner. Tablettene smaker vondt. Svelg derfor tablettene hel, ikke knus eller tygg tablettene. Dette vil hjelpe med å forsikre at du får hele dosen.

Dersom du tar for mye av EVOTAZ

Dersom du ved et uhell tar mer EVOTAZ enn legen har anbefalt, må du kontakte lege umiddelbart eller kontakte nærmeste sykehus for råd

Dersom du har glemt å ta EVOTAZ

Hvis du glemmer en dose EVOTAZ og det er gått 12 timer eller mindre, ta den umiddelbart med mat og ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Ikke ta den glemte dosen hvis det er mer enn 12 timer fra tidspunktet du skulle ha tatt EVOTAZ. Vent og ta neste dose til vanlig tid. Ikke doble den neste dosen. Det er viktig at du ikke går glipp av noen doser av EVOTAZ eller av dine andre hiv-medisiner.

Dersom du avbryter behandling med EVOTAZ

Ikke avbryt behandling med EVOTAZ uten å snakke med legen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Informer lege dersom du merker noe uvanlig vedrørende din helse.

Følgende bivirkninger kan oppstå når man tar EVOTAZ.

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- gulfarging av huden og det hvite i øynene
- kvalme

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- økt nivå av bilirubin i blodet
- oppkast, diaré, smerter eller ubehag i magen, fordøyelsesbesvær, oppsvulmet eller oppblåst mage (abdomen), luft i magen (flatulens)
- hodepine, svimmelhet
- ekstrem tretthet
- økt appetitt, nedsatt smakssans, munntørrehet
- søvnvansker, unormale drømmer, søvnighet
- utslett

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer):

- livstruende uregelmessig hjerterytme (torsades de pointes)
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- leverbetennelse
- betennelse i bukspyttkjertelen, betennelse i magen
- allergiske reaksjoner inkludert utslett, feber, økt nivå av leverenzymer sett i blodprøver, økning av en type hvite blodlegemer (eosinofili), og/eller forstørrede lymfeknuter (se avsnitt 2)
- alvorlig hevelse i huden og annet vev, vanligvis lepper eller øyne
- besvimelse, høyt blodtrykk
- brystmerter, generell uvelhet, feber
- kortpustethet
- nyrestein, nyrebetennelse, blod i urinen, proteiner i urinen, økt vannlatingsfrekvens, kronisk nyresykdom (hvor godt nyrene dine fungerer)
- gallestein
- muskeltap, leddsmerter, muskelsmerter
- brystforstørrelse hos menn
- depresjon, angst, søvnforstyrrelser
- uvanlig tretthet eller svakhet
- tap av appetitt, vekttap, vektøkning
- desorientering, hukommelsestap
- nummenhet, svakhet, prikking eller smerter i armer og ben
- Sår i munnen og forkjølelsessår
- kløende utslett, uvanlig hårtap eller tynnere hår, kløe

Sjeldne (kan påvirke opptil 1 av 1000 personer):

- allergiske reaksjoner inkludert kraftig hudutslett, feber og forstørrede lymfeknuter (Stevens-Johnson syndrom, se avsnitt 2)
- rask eller uregelmessig hjerterytme (QTc-forlengelse)
- forstørret lever og milt
- galleblærebetennelse

- nyresmerter
- hovenhet
- synlige ansamlinger av væske under huden, hudutslett, utvidede blodårer
- unormal gange
- verkende muskler, stølhet eller svakhet ikke forårsaket av fysisk aktivitet

Behandling av hiv kan føre til en vektøkning og en økning av lipid- (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av hiv-legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer EVOTAZ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EVOTAZ

- Virkestoffer er atazanavir og kobicistat. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg atazanavir (som sulfat) og 150 mg kobicistat.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne – cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460 (i), karmellosenatrium (E468), natriumstivelseglykolat, krysspovidon (E1202), stearinsyre (E570), magnesiumstearat (E470b), hydroksypropylcellulose (E463), silika (E551)
Filmdrasjering – hypromellose (hydroksypropylmetylcellulose, E464), titandioksid (E171), talkum (E553b), triacetin (E1518), rødt jernoksid (E172)

Hvordan EVOTAZ ser ut og innholdet i pakningen

EVOTAZ filmdrasjerte tabletter er rosa, ovale, bikonvekse med omtrentlig dimensjon på 19 mm x 10,4 mm, preget med «3641» på den ene siden og glatt på den andre siden av tablett.

EVOTAZ filmdrasjerte tabletter leveres i bokser med 30 tabletter. Følgende pakningsstørrelser er tilgjengelige: ytterkartong inneholdende 1 boks med 30 filmdrasjerte tabletter og ytterkartong inneholdende 90 (3 bokser av 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.