

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder atazanavirsulfat svarende til 300 mg atazanavir og 150 mg cobicistat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Pink, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet med omtrentlig dimension på 19 mm x 10,4 mm og præget med "3641" på den ene side og glat på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EVOTAZ er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-inficerede voksne og unge (i alderen 12 år og ældre og som vejer mindst 35 kg) uden kendte mutationer associeret med resistens over for atazanavir (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling bør indledes af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektion.

Dosering

Den anbefalede dosis af EVOTAZ for voksne og unge (i alderen 12 år og ældre og som vejer mindst 35 kg) er en tablet en gang dagligt indtaget oralt med mad (se pkt. 5.2).

Anbefalinger ved glemte doser

Hvis EVOTAZ glemmes i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor det normalt tages, bør patienten instrueres i at tage den ordinerede dosis EVOTAZ sammen med mad så hurtigt som muligt. Hvis patienten bliver opmærksom på den glemte dosis mere end 12 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages, må den glemte dosis ikke tages, og patienten skal genoptage den sædvanlige doseringsplan.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af cobicistats og atazanavirs yderst begrænsede renale elimination er særlige forholdsregler eller dosisjustering af EVOTAZ ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

EVOTAZ frarådes til patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.4 og 5.2).

Cobicistat har vist sig at nedsætte estimeret kreatininclearance på grund af hæmningen af tubulær kreatininudskillelse uden påvirkning af den egentlige renale glomerulære funktion. Behandling med EVOTAZ bør ikke påbegyndes hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min, hvis et

eventuelt samtidigt administreret lægemiddel (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil eller adefovir) kræver dosisjustering baseret på kreatininclearance (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende anvendelse af EVOTAZ til patienter med nedsat leverfunktion.

Atazanavir og cobicistat metaboliseres via leveren. Atazanavir bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) nedsat leverfunktion. Atazanavir må dog ikke anvendes hos patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) til svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Dosisjustering af cobicistat er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Cobicistat er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion og frarådes til disse patienter.

EVOTAZ bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let nedsat leverfunktion. EVOTAZ må ikke anvendes til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Børn i alderen op til 3 måneder

EVOTAZ bør ikke anvendes til børn under 3 måneder på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed, især på grund af den potentielle risiko for kernicterus, som er forbundet med indholdet af atazanavir.

Børn i alderen 3 måneder og < 12 år eller som vejer < 35 kg

EVOTAZ's sikkerhed og virkning hos børn under 12 år eller som vejer mindre end 35 kg er ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Graviditet og post partum

Behandling med EVOTAZ under graviditeten medfører lav eksponering for atazanavir. Derfor bør behandling med EVOTAZ ikke påbegyndes under graviditeten, og kvinder, der bliver gravide under behandling med EVOTAZ, bør skifte til en anden behandlingsplan (se pkt. 4.4 og 4.6).

Administration

EVOTAZ tages oralt sammen med føde (se pkt. 5.2). Den filmovertukne tablet synkes hel og må ikke tygges, brækkes over, skæres over eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af følgende lægemidler, som er kraftige induktorer af CYP3A4-isoformen af cytochrom-P450 på grund af den potentielle risiko for tab af terapeutisk virkning (se pkt. 4.5):

- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (antiepileptika)
- prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*) (naturlægemiddel)
- rifampicin (antimykobakterielt middel)

Samtidig administration af følgende lægemidler på grund af den potentielle risiko for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):

- colchicin, når det anvendes hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller nedsat leverfunktion (lægemidler mod arthritis urica) (se pkt. 4.5)
- sildenafil - når det anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.4 og 4.5 for samtidig administration til behandling af erektil dysfunktion), avanafil (PDE5-hæmmere)
- dabigatran (antikoagulant)
- simvastatin og lovastatin (HMG-CoA reductasehæmmere) (se pkt. 4.5)

- lomitapid (lipidmodificerende middel)
- produkter indeholdende grazoprevir, inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosiskombination (bruges til behandling af kronisk hepatitis C infektion) (se pkt. 4.5)
- glecaprevir/pibrentasvir i fastdosiskombination (se pkt. 4.5)
- CYP3A4-substrater eller UGT1A1-isoformen af UDP-glucuronyltransferase og som har et smalt terapeutisk vindue:
 - alfuzosin (alpha-1-adrenoreceptor antagonist)
 - amiodaron, bepridil, dronedaron, quinidin, systemisk lidocain (antiarytmika/midler mod angina pectoris)
 - astemizol, terfenadin (antihistaminer)
 - cisaprid (gastrointestinalt motilitetsfremmende middel)
 - ergotaminderivater (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergonovin)
 - pimozid, quetiapin, lurasidon (antipsykotika/neuroleptika) (se pkt. 4.5)
 - ticagrelor (trombocytaggregationshæmmer)
 - triazolam, oralt administreret midazolam (sedativa/hypnotika) (se pkt. 4.5 vedrørende forsigtighedsregler ved parenteral administreret midazolam).

Moderat til svært nedsat leverfunktion.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Valg af EVOTAZ bør baseres på en individuel, viral resistenstest og patientens behandlingsanamnese (se pkt. 5.1).

Graviditet

Behandling med atazanavir/cobicistat 300/150 mg i andet og tredje trimester har vist sig at medføre lav eksponering for atazanavir. Cobicistatniveauerne falder og giver muligvis ikke tilstrækkelig *boosting*. Den betydelige reduktion i eksponeringen for atazanavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra moder til barn. Derfor bør behandling med EVOTAZ ikke påbegyndes under graviditeten, og kvinder, der bliver gravide under behandling med EVOTAZ, bør skifte til en anden behandlingsplan (se pkt. 4.2 og 4.6).

Patienter med samtidigt forekommende tilstande

Nedsat leverfunktion

Anvendelse af EVOTAZ er kontraindiceret hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. EVOTAZ bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Atazanavir

Atazanavir metaboliseres primært via leveren, og der er observeret forhøjede plasmakoncentrationer hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2). Sikkerhed og virkning af atazanavir er ikke bestemt hos patienter med signifikante underliggende leversygdomme. Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som er behandlet med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt dødelige leverbivirkninger (se pkt. 4.8). I tilfælde af samtidig antiviral behandling ved hepatitis B eller C, henvises der også til de relevante produktresuméer for disse lægemidler.

Patienter med tidligere leverdysfunktion eller patienter med kronisk aktiv hepatitis har en øget forekomst af abnorm leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling og bør monitoreres i overensstemmelse med standardpraksis. Ved tegn på forværret leverlidelse hos sådanne patienter skal man overveje at afbryde eller seponere behandlingen.

Cobicistat

Cobicistat er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Nedsat nyrefunktion

EVOTAZ frarådes til patienter i hæmodialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

Effekt på estimeret kreatininclearance

Cobicistat har vist sig at nedsætte estimeret kreatininclearance på grund af hæmningen af tubulær kreatininudskillelse. Denne effekt på serumkreatinin, som medfører en reduktion af estimeret kreatininclearance, bør tages i betragtning, når EVOTAZ administreres til patienter, hvor estimeret kreatininclearance anvendes som vejledning i en del af den kliniske behandling, herunder justering af samtidigt administrerede lægemidler. Se produktresuméet for cobicistat for yderligere oplysninger.

Behandling med EVOTAZ bør ikke påbegyndes hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min, hvis et eller flere samtidigt administrerede lægemidler kræver dosisjustering baseret på kreatininclearance (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproxil eller adefovir; se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Eftersom atazanavir og cobicistat i udstrakt grad bindes til plasmaproteiner, er det ikke sandsynligt, at de vil fjernes i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2 og 5.2).

På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelig data til at kunne fastslå om samtidig administration af tenofovirdisoproxil og cobicistat er associeret med en øget risiko for nyrebivirkninger sammenlignet med samtidig behandling med tenofovirdisoproxil uden cobicistat.

QT-forlængelse

Der er i kliniske studier observeret dosisrelaterede, asymptomatiske forlængelser i PR-intervallet med atazanavir, som er et indholdsstof i EVOTAZ. Der bør udvises forsigtighed ved lægemidler, der vides at inducere PR-forlængelser. EVOTAZ bør anvendes med forsigtighed til patienter med allerede eksisterende overledningsproblemer (anden grads-eller højere atrioventrikulær eller kompleks knude-grenblok), og kun såfremt fordelene opvejer risikoen (se pkt. 5.1). Man bør udvise særlig forsigtighed, når EVOTAZ ordineres samtidig med lægemidler, som kan forøge QT-intervallet og/eller til patienter med allerede eksisterende risikofaktorer (bradykardi, medfødt langt QT, elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.8 og 5.3).

Hæmofilipatienter

Der har været rapporter om øget blødning, inklusive spontane hudhæmatomer og hæmarthrose, hos type A og B hæmofile patienter, der havde fået behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget hvis afbrudt. En årsagssammenhæng er antydnet, selvom virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hæmofilipatienter bør derfor være opmærksomme på risikoen for øget blødning.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Atazanavir har i kliniske studier vist sig at inducere dyslipidæmi i mindre udstrækning end andre sammenlignelige lægemiddelstoffer, der indgik i studierne.

Hyperbilirubinæmi

Der er set reversible forhøjelser i indirekte (ukonjugeret) bilirubin relateret til hæmning af UDP-glucuronosyltransferase (UGT) hos patienter i behandling med atazanavir (se pkt. 4.8). Patienter i behandling med EVOTAZ, som har forhøjede levertransaminaser og forhøjet bilirubin samtidig, bør

evalueres for alternative ætiologier. Anden antiretroviral behandling end EVOTAZ kan overvejes såfremt gulsot eller scleral icterus ikke er acceptabelt for patienten.

Indinavir er ligeledes forbundet med indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi relateret til hæmning af UGT. Kombinationer af EVOTAZ og indinavir er ikke undersøgt, og samtidig administration af disse lægemidler kan ikke anbefales (se pkt. 4.5).

Cholelithiasis

Der er rapporteret om cholelithiasis hos patienter behandlet med atazanavir (se pkt. 4.8). Hos nogle patienter krævede dette hospitalsindlæggelse med yderligere behandling, og nogle patienter havde komplikationer. Hvis der opstår tegn eller symptomer på cholelithiasis, kan midlertidig afbrydelse eller seponering af behandlingen overvejes.

Kronisk nyresygdom

Kronisk nyresygdom hos hiv-inficerede patienter behandlet med atazanavir, med eller uden ritonavir, er blevet rapporteret under post-marketing-overvågning. Et stort prospektivt observationsstudie har vist en sammenhæng mellem øget forekomst af kronisk nyresygdom og kumulativ eksponering for atazanavir/ritonavir-indeholdende behandlingsregimer hos hiv-patienter med initial normal eGFR. Denne sammenhæng blev observeret uafhængig af eksponering for tenofoviridisoproxil. Regelmæssig overvågning af patienternes nyrefunktion bør opretholdes igennem hele behandlingsforløbet (se pkt. 4.8).

Nephrolithiasis

Der er rapporteret nephrolithiasis hos patienter behandlet med atazanavir (se pkt. 4.8). Hos nogle patienter krævede dette hospitalsindlæggelse med yderligere behandling, og nogle patienter havde komplikationer. I nogle tilfælde er nephrolithiasis blevet forbundet med akut nyresvigt eller nyreinsufficiens. Hvis der opstår tegn eller symptomer på nephrolithiasis, kan midlertidig afbrydelse eller seponering af behandlingen overvejes.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk observeres sådanne reaktioner inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og udbrud kan optræde mange måneder efter behandlingsstart.

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller patienter i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunsuppression, højt BMI (Body Mass Index)). Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

Udslæt og relaterede syndromer

Udslæt er ofte lette til moderate makulopapuløse hudruptioner, der optræder inden for de første 3 uger efter påbegyndelse af behandling med atazanavir, et af indholdsstofferne i EVOTAZ.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske hudruptioner og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) har været rapporteret hos patienter i behandling med atazanavir. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer samt monitoreres nøje for hudreaktioner. EVOTAZ eller ethvert andet lægemiddel, der indeholder atazanavir, bør seponeres, hvis der udvikles alvorligt udslæt.

De bedste resultater i håndteringen af disse bivirkninger opnås ved tidlig diagnosticering og øjeblikkelig seponering af alle mistænkte lægemidler. Hvis patienten har udviklet SJS eller DRESS under behandling med EVOTAZ, bør EVOTAZ-behandling ikke genoptages.

Samtidig administration af antiretrovirale lægemidler

EVOTAZ er indiceret til anvendelse sammen med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-infektion. EVOTAZ bør ikke anvendes sammen med lægemidler med det samme aktive stof, inklusiv atazanavir, cobicistat eller med lægemidler med fast dosering, som indeholder cobicistat. EVOTAZ bør ikke anvendes sammen med et andet retroviralt lægemiddel, som kræver farmakokinetisk forstærkning (dvs. en anden proteasehæmmer eller elvitegravir), da dosisanbefalinger for sådanne kombinationer ikke er klarlagt og kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af atazanavir og/eller det andet retrovirale lægemiddel, hvilken kan resultere i tab af terapeutisk effekt og udvikling af resistens. Samtidig behandling med EVOTAZ og andre proteasehæmmere frarådes. Eftersom atazanavir er et af indholdsstofferne i EVOTAZ, frarådes samtidig administration af EVOTAZ og nevirapin eller efavirenz (se pkt. 4.5).

EVOTAZ bør ikke anvendes sammen med ritonavir eller ritonavir-holdige lægemidler på grund af cobicistats og ritonavirs tilsvarende farmakologiske effekt på CYP3A (se pkt. 4.5).

Interaktioner med andre lægemidler

Atazanavir metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4. Cobicistat er en kraftig mekanisme-baseret CYP3A-hæmmer og et CYP3A-substrat. Samtidig administration af EVOTAZ og lægemidler, der inducerer CYP3A4 er kontraindiceret eller frarådes (se pkt. 4.3 og 4.5), da plasmakoncentrationer af atazanavir reduceres på grund af induktion af CYP3A4, og derudover kan reducerede plasmakoncentrationer af cobicistat medføre plasmaniveauer af cobicistat, som er utilstrækkelige til at opnå fornøden farmakoforstærkning af atazanavir.

Der er observeret øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, som metaboliseres af CYP3A (herunder atazanavir) ved samtidig administration af cobicistat. Øgede plasmakoncentrationer af samtidigt administrerede lægemidler kan medføre øget eller forlænget terapeutisk effekt eller bivirkninger. For lægemidler, der metaboliseres af CYP3A kan disse øgede plasmakoncentrationer potentielt medføre alvorlige, livstruende eller dødelige bivirkninger (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig administration af EVOTAZ og CYP3A-hæmmende lægemidler kan nedsætte clearance af atazanavir og cobicistat, hvilket medfører øgede plasmakoncentrationer af atazanavir og cobicistat (se pkt. 4.5).

I modsætning til ritonavir er cobicistat ikke en CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller UGT1A1-induktor. Ved skift fra atazanavir boostet med ritonavir til EVOTAZ skal der udvises forsigtighed i de første to uger af behandlingen med EVOTAZ, især hvis dosis af eventuelt samtidigt administrerede lægemidler er blevet titreret eller justeret ved brug af ritonavir som en farmakoforstærker (se pkt. 4.5).

Cobicistat er en svag CYP2D6-hæmmer og metaboliseres i mindre grad af CYP2D6. Samtidig administration med EVOTAZ kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6 (se pkt. 4.3 og 4.5).

Da atazanavir er et af indholdsstofferne i EVOTAZ, frarådes kombinationen af EVOTAZ og atorvastatin (se pkt. 4.5).

PDE5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion

Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordinerings af PDE5-hæmmere (sildenafil, tadalafil, vardenafil eller avanafil) til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, der får EVOTAZ. Samtidig administration af EVOTAZ og disse lægemidler forventes at øge deres koncentrationer væsentligt og kan resultere i PDE5-relaterede bivirkninger såsom hypotension, synsforstyrrelser og priapisme (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af voriconazol og EVOTAZ frarådes, medmindre en vurdering af fordele/risici berettiger brug af voriconazol (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af EVOTAZ og fluticason, eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, frarådes, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af EVOTAZ og warfarin kan potentielt medføre alvorlig og/eller livstruende blødning på grund af øgede plasmakoncentrationer af warfarin, og monitorering af International Normalized Ratio (INR) tilrådes (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af EVOTAZ og protonpumpehæmmere (PPI'er) frarådes på grund af nedsat opløselighed af atazanavir, da den intragastriske pH stiger med protonpumpehæmmere (se pkt. 4.5).

Kontraktion

Plasmakoncentrationerne af drospirenon forøges efter administration af drospirenon/ethinylestradiol med atazanavir/cobicistat. Klinisk monitorering anbefales, hvis drospirenon/ethinylestradiol administreres samtidig med atazanavir/cobicistat, grundet potentiel hyperkaliæmi.

Der foreligger ingen data til at fremsætte anbefalinger for brugen af EVOTAZ med andre orale kontraktiva. Alternative former for kontraktion (ikke-hormonelle) bør overvejes (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med EVOTAZ. Da EVOTAZ indeholder atazanavir og cobicistat, kan eventuelle interaktioner, som er identificeret med disse aktive stoffer hver især, forekomme med EVOTAZ.

Komplekse eller ukendte mekanismer ved lægemiddelinteraktion udelukker ekstrapolering af ritonavir lægemiddelinteraktioner med visse cobicistat lægemiddelinteraktioner. Anbefalingerne vedrørende samtidig brug af atazanavir og andre lægemidler kan derfor være forskellige afhængig af, om atazanavir boostes med ritonavir eller cobicistat. Især atazanavir boostet med cobicistat er mere følsom over for CYP3A-induktion (se pkt. 4.3 og interaktionstabellen). Der bør ligeledes udvises forsigtighed, hvis der under den første behandling skiftes farmakoforstærker fra ritonavir til cobicistat (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der påvirker atazanavir/cobicistat-eksponering

Atazanavir metaboliseres i leveren via CYP3A4.

Cobicistat er et CYP3A-substrat og metaboliseres i mindre grad af CYP2D6.

Samtidig anvendelse er kontraindiceret

Samtidig brug af EVOTAZ og lægemidler, der er kraftige CYP3A-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, rifampicin og prikbladet perikon [*Hypericum perforatum*]) kan resultere i nedsatte plasmakoncentrationer af atazanavir og/eller cobicistat, hvilket medfører tab af terapeutisk effekt og mulig udvikling af resistens over for atazanavir (se pkt. 4.3 og Tabel 1).

Samtidig anvendelse frarådes

Samtidig administration af EVOTAZ og lægemidler, der indeholder ritonavir eller cobicistat, som er kraftige CYP3A-hæmmere, kan resultere i yderligere *boosting* og øget plasmakoncentration af atazanavir.

Samtidig administration af EVOTAZ og lægemidler, der hæmmer CYP3A kan resultere i øget plasmakoncentration af atazanavir og/eller cobicistat. Eksempler omfatter, men er ikke begrænset til, itraconazol, ketoconazol og voriconazol (se Tabel 1).

Samtidig administration af EVOTAZ og lægemidler, som er moderat til svage CYP3A-induktorer kan resultere i nedsat plasmakoncentration af atazanavir og/eller cobicistat, hvilket medfører tab af terapeutisk effekt og mulig udvikling af resistens over for atazanavir. Eksempler omfatter, men er ikke begrænset til, etravirin, nevirapin, efavirenz, fluticason og bosentan (se Tabel 1).

Lægemidler, der kan påvirkes af atazanavir/cobicistat

Atazanavir er en CYP3A4- og UGT1A1-hæmmer. Atazanavir er en svag til moderat CYP2C8-hæmmer. Atazanavir har vist sig hverken at inducere dets egen metabolisme *in vivo* eller at øge biotransformationen af visse lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4.

Cobicistat er en kraftig mekanisme-baseret CYP3A-hæmmer og en svag CYP2D6-hæmmer. Cobicistat hæmmer transportproteinerne p-glycoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3.

Cobicistat forventes ikke at hæmme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Cobicistat forventes ikke at inducere CYP3A4 eller P-gp. I modsætning til ritonavir er cobicistat ikke en CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller UGT1A1-induktor.

Samtidig anvendelse kontraindiceret

Samtidig administration af lægemidler, der er CYP3A-substrater og har et snævert terapeutisk indeks og med hvilke forhøjede plasmakoncentrationer associeres med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, er kontraindiceret sammen med EVOTAZ. Disse lægemidler omfatter alfuzosin, amiodaron, astemizol, bepridil, cisaprid, colchicin, dronedaron, ergotaminderivater (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylegonovin), lomitapid, lovastatin, oralt administreret midazolam, pimoqid, quetiapin, quinidin, lurasidon, simvastatin, sildenafil (når det anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension), avanafil, systemisk lidocain, ticagrelor, terfenadin og triazolam.

Samtidig administration af EVOTAZ med produkter indeholdende grazoprevir inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosiskombination (bruges til behandling af kronisk hepatitis C infektion) er kontraindiceret på grund af stigning i plasmakoncentrationerne af grazoprevir og elbasvir og den mulige forøgelse i risiko for ALAT-stigninger som er associeret med stigning i grazoprevir-koncentrationer (se pkt. 4.3 og Tabel 1). Samtidig administration af EVOTAZ med glecaprevir/pibrentasvir i fastdosiskombination er kontraindiceret på grund af den potentielle forøgelse i risiko for ALAT-stigninger grundet en signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).

Forhøjede plasmakoncentrationer af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 og/eller UGT1A1 forventes ved samtidig administration med EVOTAZ. Samtidig administration af EVOTAZ hos patienter, der får lægemidler som er substrater af transportproteinerne P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3 kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af de samtidigt administrerede lægemidler (se pkt. 4.4). Samtidig administration med dabigatran, et substrat af P-gp, er kontraindiceret. Klinisk signifikante interaktioner mellem EVOTAZ og CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9- eller CYP2C19-substrater forventes ikke.

Interaktionstabel

Interaktioner mellem EVOTAZ og andre lægemidler angives i Tabel 1 (stigninger er angivet med “↑”, fald med “↓”, ingen ændring med “↔”). Anbefalingerne i Tabel 1 er baseret på enten lægemiddelinteraktionsforsøg med ikke-boostet atazanavir, atazanavir boostet med ritonavir, cobicistat eller forventede interaktioner ud fra det forventede omfang af interaktion og mulige bivirkninger eller tab af terapeutisk effekt af EVOTAZ. Hvis tilgængelige angives 90 % konfidensinterval (KI) i parentes. Studierne, der refereres til i Tabel 1, er udført med raske frivillige, medmindre andet er angivet.

Tabel 1: Interaktioner mellem EVOTAZ og andre lægemidler

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTI-HCV MIDLER		
Grazoprevir 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	<p>Atazanavir AUC ↑43 % (↑30 % ↑57 %)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↑12 % (↑1 % ↑24 %)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↑23 % (↑13 % ↑134 %)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958 % (↑678 % ↑1 339 %)</p> <p>Grazoprevir C_{max}: ↑524 % (↑342 % ↑781 %)</p> <p>Grazoprevir C_{min}: ↑1 064 % (↑696 % ↑1 602 %)</p> <p>Koncentrationerne af grazoprevir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.</p>	Samtidig administration af EVOTAZ og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret på grund af en forventet stigning i plasmakoncentrationerne for grazoprevir og den associerede potentielle forøgelse i risiko for ALAT-stigninger (se pkt. 4.3).
Elbasvir 50 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	<p>Atazanavir AUC ↑7 % (↓2 % ↑17 %)</p> <p>Atazanavir C_{max} ↑2 % (↓4 % ↑8 %)</p> <p>Atazanavir C_{min} ↑15 % (↑2 % ↑29 %)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376 % (↑307 % ↑456 %)</p> <p>Elbasvir C_{max}: ↑315 % (↑246 % ↑397 %)</p> <p>Elbasvir C_{min}: ↑545 % (↑451 % ↑654 %)</p> <p>Koncentrationerne for elbasvir steg betydeligt ved samtidig administration med atazanavir/ritonavir.</p>	

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg enkeltdosis* (atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40 % (↑25 % ↑57 %) Sofosbuvir C_{max}: ↑29 % (↑9 % ↑52 %)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93 % (↑58 % ↑136 %) Velpatasvir C_{max}: ↑29 % (↑7 % ↑56 %)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331 % (↑276 % ↑393 %) Voxilaprevir C_{max}: ↑342 % (↑265 % ↑435 %)</p> <p>*Interval på 70-143 %, hvor der ikke er farmakokinetisk interaktion</p> <p>Effekt på atazanavir- og ritonavir-eksponering er ikke undersøgt. Forventet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Interaktionsmekanismen mellem atazanavir/ritonavir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir er hæmning af OATP1B, Pgp, og CYP3A.</p>	<p>Samtidig administration af EVOTAZ med produkter indeholdende voxilaprevir forventes at øge koncentrationen af voxilaprevir. Samtidig behandling med EVOTAZ og regimer indeholdende voxilaprevir frarådes.</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt*)	Glecaprevir AUC: ↑553 % (↑424 % ↑714 %) Glecaprevir C _{max} : ↑306 % (↑215 % ↑423 %) Glecaprevir C _{min} : ↑1 330 % (↑885 % ↑1 970 %) Pibrentasvir AUC: ↑64 % (↑48 % ↑82 %) Pibrentasvir C _{max} : ↑29 % (↑15 % ↑45 %) Pibrentasvir C _{min} : ↑129 % (↑95 % ↑168 %) Atazanavir AUC: ↑11 % (↑3 % ↑19 %) Atazanavir C _{max} : ↔ 0 % (↓ 10 % ↑10 %) Atazanavir C _{min} : ↑16 % (↑7 % ↑25 %) * Der er rapporteret effekt af atazanavir og ritonavir på den første dosis af glecaprevir og pibrentasvir.	Kontraindiceret på grund af den potentielle forøgelse i risiko for ALAT-stigninger grundet en signifikant stigning i plasmakoncentrationerne af glecaprevir og pibrentasvir (se pkt. 4.3).
ANTIRETROVIRALE LÆGEMIDLER		
<i>Proteasehæmmere:</i> EVOTAZ i kombination med andre proteasehæmmere frarådes, da samtidig administration muligvis ikke medfører tilstrækkelig proteasehæmmer-eksponering.		
Indinavir	Indinavir er associeret med indirekte ukonjugeret hyperbilirubinæmi pga. UGT-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og indinavir frarådes (se pkt. 4.4).
<i>Nukleosid/nukleotid reverse transkriptasehæmmere (NRTI'er)</i>		
Lamivudin 150 mg 2 gange dagligt + zidovudin 300 mg 2 gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Der er ikke set signifikant effekt på koncentrationen af lamivudin eller zidovudin ved samtidig administration med atazanavir.	Baseret på disse data, og fordi cobicistat ikke forventes at have signifikant effekt på NRTI'ers farmakokinetik, forventes samtidig administration af EVOTAZ og disse lægemidler ikke at påvirke de samtidig administrerede lægemidlers eksponering i signifikant grad.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
Didanosin (tabletter med buffer) 200 mg/stavudin 40 mg, begge som enkeltdoser (atazanavir 400 mg som enkeltdosis)	<p>Atazanavir, samtidig administration af ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↓87 % (↓92 % ↓79 %) Atazanavir C_{max} ↓89 % (↓94 % ↓82 %) Atazanavir C_{min} ↓84 % (↓90 % ↓73 %)</p> <p>Atazanavir, doseret 1 time efter ddI+d4T (fastende) Atazanavir AUC ↔3 % (↓36 % ↑67 %) Atazanavir C_{max} ↑12 % (↓33 % ↑18 %) Atazanavir C_{min} ↔3 % (↓39 % ↑73 %)</p> <p>Atazanavir-koncentrationen faldt betydeligt ved samtidig administration af didanosin (tabletter med buffer) og stavudin.</p> <p>Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. en stigning i pH, der skyldes det syrehæmmende middel i didanosintabletterne med buffer.</p> <p>Der er ikke set signifikant påvirkning af didanosin- og stavudin-koncentrationerne.</p>	<p>Didanosin skal tages fastende, 2 timer efter indtagelse af EVOTAZ, taget til et måltid. Samtidig administration af EVOTAZ og stavudin forventes ikke at påvirke stavudin-eksponeringen signifikant.</p>
Didanosin (enterokapsler) 400 mg som enkeltdosis (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	<p>Didanosin (med mad) Didanosin AUC ↓34 % (↓40 % ↓26 %) Didanosin C_{max} ↓36 % (↓45 % ↓26 %) Didanosin C_{min} ↑13 % (↓9 % ↑41 %)</p> <p>Der er ikke set signifikant effekt på atazanavir-koncentrationen ved samtidig administration af entero-overtrukken didanosin, men administration sammen med mad reducerer didanosin-koncentrationen.</p>	

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<p>Tenofovirdisoproxilfumarat (tenofovir DF) 300 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumarat er ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓25 % (↓30 % ↓19 %) Atazanavir C_{max} ↓21 % (↓27 % ↓14 %) Atazanavir C_{min} ↓40 % (↓48 % ↓32 %)</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑24 % (↑21 % ↑28 %) C_{max}: ↑14 % (↑8 % ↑20 %) C_{min}: ↑22 % (↑15 % ↑30 %)</p> <p>Samtidig administration af tenofovir DF og cobicistat forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑23 % C_{min}: ↑55 %</p> <p>Interaktionsmekanismen mellem atazanavir og tenofovir DF er ukendt.</p>	<p>Tenofovir DF kan reducere atazanavirs AUC og C_{min}. Ved samtidig administration med tenofovir anbefales det, at EVOTAZ og tenofovir DF 300 mg gives sammen med mad. Atazanavir øger tenofovir-koncentrationen. Forhøjede koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyresygdomme. Patienter, der får tenofovirdisoproxil, bør monitoreres for tenofovir-associerede bivirkninger.</p>
<p>Tenofoviralafenamid 10 mg 1 gang dagligt/emtricitabin 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt og cobicistat 150 mg 1 gang dagligt)</p>	<p>Tenofoviralafenamid AUC ↑75 % (↑55 % ↑98 %) C_{max} ↑80 % (↑48 % ↑118 %)</p> <p>Tenofovir: AUC ↑247 % (↑229 % ↑267 %) C_{max} ↑216 % (↑200 % ↑233 %) C_{min} ↑273 % (↑254 % ↑293 %)</p> <p>Cobicistat: AUC ↑5 % (↔0 % ↑9 %) C_{max} ↓4 % (↓8 % ↔0 %) C_{min} ↑35 % (↑21 % ↑51 %)</p> <p>Samtidig administration af tenofoviralafenamid og cobicistat forventes at øge plasmakoncentrationerne af tenofoviralafenamid og tenofovir.</p> <p>Atazanavir: AUC ↑6 % (↑1 % ↑11 %) C_{max} ↓2 % (↓4 % ↑2 %) C_{min} ↑18 % (↑6 % ↑31 %)</p>	<p>Ved samtidig administration af tenofoviralafenamid/emtricitabin og EVOTAZ er den anbefalede dosis af tenofoviralafenamid/emtricitabin 10/200 mg 1 gang dagligt.</p>
<p>Tenofoviralafenamid 10 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt og cobicistat 150 mg 1 gang dagligt)</p>		<p>Samtidig administration af EVOTAZ og tenofoviralafenamid 25 mg til behandling af HBV-infektion frarådes</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<i>Non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere (NNRTI'er)</i>		
Efavirenz 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir Atazanavir AUC ↓74 % (↓78 % ↓68 %) Atazanavir C _{max} ↓59 % (↓77 % ↓49 %) Atazanavir C _{min} ↓93 % (↓95 % ↓90 %)	EVOTAZ frarådes til samtidig administration med efavirenz. Efavirenz reducerer atazanavir-koncentrationen og forventes at nedsætte cobicistat-plasmakoncentrationerne. Dette kan medføre tab af EVOTAZ's terapeutiske effekt og udvikling af resistens over for atazanavir (se pkt. 4.4).
Efavirenz 600 mg som enkeltdosis (cobicistat 150 mg 1 gang dagligt)	Efavirenz: AUC: ↔7 % (↓11 % ↓3 %) C _{max} : ↓13 % (↓20 % ↓6 %) C _{min} : Ikke bestemt Interaktionsmekanismen mellem efavirenz og atazanavir eller efavirenz og cobicistat er efavirens CYP3A4-induktion.	
Etravirin	Samtidig administration af etravirin og EVOTAZ forventes at nedsætte atazanavir- og cobicistat-plasmakoncentrationerne. Interaktionsmekanismen er etravirins CYP3A4-induktion.	EVOTAZ frarådes til samtidig administration med etravirin, da det kan medføre tab af terapeutisk effekt og udvikling af resistens over for atazanavir.
Nevirapin 200 mg to gange dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) Studie udført med hiv-inficerede patienter	Nevirapin AUC ↑25 % (↑17 % ↑34 %) Nevirapin C _{max} ↑17 % (↑9 % ↑25 %) Nevirapin C _{min} ↑32 % (↑22 % ↑43 %) Atazanavir AUC ↓42 % (↓52 % ↓29 %) Atazanavir C _{max} ↓28 % (↓40 % ↓14 %) Atazanavir C _{min} ↓72 % (↓80 % ↓60 %) Samtidig administration af nevirapin og cobicistat forventes at nedsætte cobicistat plasmakoncentrationerne, mens nevirapin plasmakoncentrationerne kan øges. Interaktionsmekanismen er nevirapins CYP3A4-induktion og atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og nevirapin frarådes og kan medføre tab af EVOTAZ's terapeutiske effekt og udvikling af resistens over for atazanavir. Samtidig administration af nevirapin og EVOTAZ forventes at øge nevirapin plasmakoncentrationerne, som kan øge risikoen for nevirapin-associeret toksicitet (se pkt. 4.4).

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
Rilpivirin	EVOTAZ forventes at øge rilpivirin plasmakoncentrationerne. Interaktionsmekanismen er CYP3A-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og rilpivirin kan foretages uden dosisjusteringer, da den forventede stigning i rilpivirin-koncentrationen ikke anses for klinisk relevant.
<i>Integrasehæmmere</i>		
Dolutegravir	Samtidig administration med EVOTAZ forventes at øge dolutegravir plasmakoncentrationerne. Dolutegravir forventes ikke at påvirke EVOTAZ's farmakokinetik. Interaktionsmekanismen er atazanavirs UGT1A1-hæmning.	EVOTAZ og dolutegravir kan anvendes uden dosisjusteringer.
Raltegravir 400 mg to gange dagligt (atazanavir 400 mg)	Raltegravir AUC ↑72 % Raltegravir C _{max} ↑53 % Raltegravir C _{12hr} ↑95 % Interaktionsmekanismen er atazanavirs UGT1A1-hæmning.	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir ved samtidig administration med EVOTAZ.
<i>CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc	Maraviroc er et CYP3A-substrat og dets plasmakoncentration øges ved samtidig administration med potente CYP3A-hæmmere. Maraviroc forventes ikke at påvirke atazanavir- og cobicistat-koncentrationer. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.	Ved samtidig administration af maraviroc og EVOTAZ bør patienten få maraviroc 150 mg to gange dagligt. Se produktresuméet for maraviroc for yderligere oplysninger.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg to gange dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	<p>Clarithromycin AUC ↑94 % (↑75 % ↑116 %) Clarithromycin C_{max} ↑50 % (↑32 % ↑71 %) Clarithromycin C_{min} ↑160 % (↑135 % ↑188 %)</p> <p>14-OH clarithromycin 14-OH clarithromycin AUC ↓70 % (↓74 % ↓66 %) 14-OH clarithromycin C_{max} ↓72 % (↓76 % ↓67 %) 14-OH clarithromycin C_{min} ↓62 % (↓66 % ↓58 %)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28 % (↑16 % ↑43 %) Atazanavir C_{max} ↔6 % (↓7 % ↑20 %) Atazanavir C_{min} ↑91 % (↑66 % ↑121 %)</p> <p>Clarithromycin kan øge koncentrationen af atazanavir og cobicistat. Eksponering af clarithromycin forventes at stige ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og/eller cobicistats og clarithromycins CYP3A4-hæmning.</p>	Andre typer antibiotika bør overvejes.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Cobicistat hæmmer MATE1 reversibelt og metformin-koncentration kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.	Omhyggelig patientmonitorering og dosisjustering af metformin anbefales hos patienter, der tager EVOTAZ.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavir-koncentrationen.	Forsigtighed anbefales. Der foreligger ingen specifikke dosis anbefalinger for samtidig administration af EVOTAZ med hverken ketoconazol eller itraconazol. Hvis samtidig administration er nødvendig, bør den daglige dosis af ketoconazol eller itraconazol ikke oversige 200 mg.
Itraconazol	Itraconazol er i lighed med ketoconazol en potent CYP3A4-hæmmer og et CYP3A4-substrat. Koncentrationen af ketoconazol, itraconazol og/eller cobicistat kan øges ved samtidig administration af ketoconazol eller itraconazol og EVOTAZ. Interaktionsmekanismen er atazanavirs, cobicistats og ketoconazols eller itraconazols CYP3A4-hæmning.	
Voriconazol	Effekt ukendt	Voriconazol bør ikke administreres sammen med EVOTAZ, medmindre det vurderes, at fordel/risiko-forholdet for patienten berettiger brug af voriconazol (se pkt. 4.4). Klinisk monitorering kan være nødvendig ved samtidig administration med EVOTAZ.
Fluconazol 200 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg og ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Atazanavir og fluconazol-koncentrationer ændredes ikke signifikant ved samtidig administration af atazanavir/ritonavir og fluconazol. Koncentrationen af fluconazol kan øges ved samtidig administration af cobicistat.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig administration med EVOTAZ.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
LÆGEMIDLER TIL BEHANDLING AF ARTRITIS URICA		
Colchicin	<p>Colchicin plasmakoncentrationerne kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	<p>EVOTAZ må ikke administreres sammen med colchicin til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.</p> <p>Anbefalet dosis af colchicin ved samtidig administration med EVOTAZ hos patienter uden nedsat nyre- eller leverfunktion: hvis behandling med EVOTAZ er påkrævet, anbefales dosisreduktion af colchicin eller afbrydelse af colchicinbehandling hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion.</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifabutin 150 mg to gange ugentligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	<p>Rifabutin AUC ↑48 % (↑19 % ↑84 %)* Rifabutin C_{max} ↑149 % (↑103 % ↑206 %)* Rifabutin C_{min} ↑40 % (↑5 % ↑87 %)*</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑990 % (↑714 % ↑1 361 %)* 25-O-desacetyl-rifabutin C_{max} ↑677 % (↑513 % ↑883 %)* 25-O-desacetyl-rifabutin C_{min} ↑1 045 % (↑715 % ↑1 510 %)*</p> <p>*Sammenlignet med rifabutin 150 mg 1 gang dagligt. Total rifabutin og 25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑119 % (↑78 % ↑169 %).</p>	Samtidig administration af EVOTAZ og rifabutin frarådes. Hvis kombinationen er påkrævet, er den anbefalede rifabutin-dosis 150 mg 3 gange ugentligt på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger, inklusive neutropeni og uveitis, er påkrævet pga. en forventet øget rifabutin-eksponering. Yderligere reduktion af rifabutin-dosis til 150 mg 2 gange ugentligt på fastsatte dage anbefales til patienter, der ikke tolererer 150 mg 3 gange ugentligt. Det bør erindres, at 2 ugentlige doser på 150 mg muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin med deraf følgende risiko for rifamycin resistens og behandlingssvigt. Der bør tages hensyn til de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter.
Rifabutin 150 mg hver anden dag/elvitegravir 150 mg 1 gang dagligt/cobicistat 150 mg 1 gang dagligt	<p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓66 %</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔8 % C_{max}: ↔9 % C_{min}: ↔6 %</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin: AUC: ↑525 % C_{max}: ↑384 % C_{min}: ↑394 %</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	
Rifampicin 600 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	<p>Rifampicin er en kraftig CYP3A4-induktor og er vist at reducere atazanavirs AUC med 72 %, hvilket kan medføre virologisk svigt og resistensudvikling.</p> <p>Interaktionsmekanismen er rifampicins CYP3A4-induktion.</p>	Rifampicin nedsætter i væsentlig grad plasmakoncentrationerne af atazanavir, hvilket kan medføre tab af EVOTAZ's terapeutiske effekt og udvikling af resistens over for atazanavir. Kombinationen af rifampicin og EVOTAZ er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
SYREHÆMMENDE MIDLER		
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Uden tenofovir		
Famotidin 20 mg to gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gang dagligt) hos hiv-inficerede patienter	Atazanavir AUC ↓18 % (↓25 % ↑1 %) Atazanavir C _{max} ↓20 % (↓32 % ↓7 %) Atazanavir C _{min} ↔1 % (↓16 % ↑18 %)	Hos patienter, der ikke tager tenofovir, bør EVOTAZ administreres 1 gang dagligt i forbindelse med et måltid samtidig med og/eller mindst 10 timer efter en dosis af H ₂ -receptorantagonisten. Dosis af H ₂ -receptorantagonisten bør ikke overstige en dosis, der svarer til famotidin 20 mg to gange dagligt.
Med tenofovir DF 300 mg 1 gang dagligt		
Famotidin 20 mg to gange dagligt (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg 1 gang dagligt, samtidig administration)	Atazanavir AUC ↓10 % (↓18 % ↓2 %) Atazanavir C _{max} ↓9 % (↓16 % ↓1 %) Atazanavir C _{min} ↓19 % (↓31 % ↓6 %) Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med H ₂ -blokkere.	Hos patienter, som tager tenofovir DF, bør EVOTAZ ikke administreres med en H ₂ -receptorantagonist.
<i>Protonpumpehæmmere</i>		
Omeprazol 40 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt, 2 timer efter omeprazol)	Atazanavir AUC ↓94 % (↓95 % ↓93 %) Atazanavir C _{max} ↓96 % (↓96 % ↓95 %) Atazanavir C _{min} ↓95 % (↓97 % ↓93 %)	Samtidig administration af EVOTAZ og en protonpumpehæmmer frarådes.
Omeprazol 40 mg 1 gang dagligt (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt, 2 timer efter omeprazol)	Atazanavir AUC ↓76 % (↓78 % ↓73 %) Atazanavir C _{max} ↓72 % (↓76 % ↓68 %) Atazanavir C _{min} ↓78 % (↓81 % ↓74 %)	
Omeprazol 20 mg 1 gang dagligt om morgenen (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt om aftenen, 12 timer efter omeprazol)	Atazanavir AUC ↓42 % (↓66 % ↓25 %) Atazanavir C _{max} ↓39 % (↓64 % ↓19 %) Atazanavir C _{min} ↓46 % (↓59 % ↓29 %) Interaktionsmekanismen er nedsat opløselighed af atazanavir pga. intragastrisk pH-stigning med protonpumpehæmmere.	

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<i>Antacida</i>		
Antacida og lægemidler indeholdende buffer	Plasmakoncentrationerne af atazanavir kan falde pga. gastrisk pH-stigning, hvis antacida, inklusive lægemidler med buffer, administreres samtidigt med EVOTAZ.	EVOTAZ bør administreres 2 timer før eller 1 time efter antacida eller lægemidler med buffer.
ALFA 1-ADRENERGE RECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	Risiko for øget alfuzosinkoncentration, som kan medføre hypotension. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran	Samtidig administration med EVOTAZ kan øge plasmaniveauerne af dabigatran med omtrent samme effekt som observeret med andre kraftige P-gp-hæmmere. Interaktionsmekanismen er cobicistats P-gp-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og dabigatran er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
Warfarin	Samtidig administration af EVOTAZ har potentiale til at øge plasmakoncentrationerne af warfarin. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ kan potentielt medføre alvorlige og/eller livstruende blødning pga. øget eksponering for warfarin og er ikke blevet undersøgt. Monitorering af INR anbefales.
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Samtidig administration med EVOTAZ kan medføre øgede plasmakoncentrationer af de direkte orale antikoagulanter (DOAC'er), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Interaktionsmekanismen er cobicistats CYP3A4- og/eller P-gp-hæmning.	Samtidig administration af apixaban, edoxaban eller rivaroxaban frarådes med EVOTAZ.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTITROMBOTISKE MIDLER		
Ticagrelor	Samtidig administration af EVOTAZ og ticagrelor kan øge koncentrationen af det antitrombotiske middel. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A- og/eller P-gp-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og ticagrelor er kontraindiceret. Anvendelse af andre antitrombotiske midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel), anbefales (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Samtidig administration af EVOTAZ og clopidogrel kan medføre en potentiel reduktion af clopidogrels antitrombotiske aktivitet. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og/eller cobicistats CYP3A4-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ og clopidogrel frarådes. Anvendelse af andre antitrombotiske midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel), anbefales.
Prasugrel	Interaktionsmekanismen er atazanavirs og/eller cobicistats CYP3A4-hæmning. Den antitrombotiske aktivitet forventes at være tilstrækkelig.	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af prasugrel.
ANTIPILEPTIKA		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Disse antiepileptika forventes at nedsætte atazanavirs og/eller cobicistats plasmakoncentrationer. Interaktionsmekanismen er CYP3A-induktion af antiepileptika.	Samtidig administration af EVOTAZ og disse antiepileptika er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIISTAMINER		
Astemizol Terfenadin	EVOTAZ må ikke anvendes i kombination med lægemidler, der er CYP3A4-substrater og har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af EVOTAZ og astemizol og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTINEOPLASTISKE OG IMMUNSUPRIMERENDE MIDLER		
<i>Antineoplastiske midler</i>		
Irinotecan	Atazanavir hæmmer UGT og kan interferere med irinotecan-metabolismen og medføre øget irinotecantoksicitet.	Hvis EVOTAZ administreres samtidig med irinotecan, bør patienten monitoreres tæt for irinotecan-relaterede bivirkninger.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	<p>Koncentrationen af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Koncentrationen af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ, hvilket medfører risiko for et øget antal bivirkninger, der normalt associeres med anticancer lægemidler.</p>
<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus	<p>Koncentrationen af disse immunsuppressiva kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Hyppigere monitorering af terapeutiske koncentrationer anbefales for disse immunsuppressiva ved samtidig administration af EVOTAZ.</p>
ANTIPSYKOTIKA		
Pimozid Quetiapin Lurasidon	<p>Koncentrationen af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A-hæmning.</p>	<p>Kombinationen af pimozid, quetiapin eller lurasidon og EVOTAZ er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
KARDIOVASKULÆRE MIDLER		
<i>Antiarytmika</i>		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon	Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A-hæmning.	Samtidig administration af EVOTAZ kan potentielt medføre alvorlige og/eller livstruende bivirkninger. Der bør udvises forsigtighed, og monitorering af terapeutiske koncentrationer for disse lægemidler anbefales ved samtidig anvendelse med EVOTAZ.
Amiodaron Dronedaron Quinidin Systemisk lidocain	Koncentrationer af disse antiarytmika kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A-hæmning.	Amiodaron, dronedaron, quinidin og systemisk lidocain har et snævert terapeutisk indeks og er kontraindiceret pga. EVOTAZ's potentielle CYP3A-hæmning (se pkt. 4.3).
Digoxin (0,5 mg som enkelt dosis)/cobicistat (150 mg gentagne doser)	Plasmakoncentrationerne af digoxin kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑41 % C _{min} : ikke bestemt Interaktionsmekanismen er cobicistats P-gp-hæmning.	Maksimumkoncentration af digoxin øges ved samtidig administration af cobicistat. Ved samtidig administration med EVOTAZ bør digoxin-dosis titreres og digoxin-koncentrationen bør monitoreres. Den lavest mulige dosis af digoxin bør indledningsvist ordineres.
<i>Antihypertensiva</i>		
Metoprolol Timolol	Koncentrationen af betablokkere kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ. Interaktionsmekanismen er cobicistats CYP2D6-hæmning.	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig administration af EVOTAZ, og dosisreducering af betablokkeren kan være nødvendig.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<i>Calciumkanalblokkere</i>		
Bepridil	EVOTAZ må ikke anvendes i kombination med lægemidler, som er CYP3A4-substrater og har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af bepridil er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Diltiazem 180 mg 1 gang dagligt (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	<p>Diltiazem AUC ↑125 % (↑109 % ↑141 %) Diltiazem C_{max} ↑98 % (↑78 % ↑119 %) Diltiazem C_{min} ↑142 % (↑114 % ↑173 %)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC ↑165 % (↑145 % ↑187 %) Desacetyl-diltiazem C_{max} ↑172 % (↑144 % ↑203 %) Desacetyl-diltiazem C_{min} ↑121 % (↑102 % ↑142 %)</p> <p>Der er ikke set signifikant påvirkning af atazanavir-koncentrationen. Der sås forlængelse af det maksimale PR-interval sammenlignet med atazanavir alene.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	Eksposering for diltiazem og dets metabolit, desacetyl-diltiazem, øges ved samtidig administration af atazanavir, et af indholdsstofferne i EVOTAZ. En initial dosisreduktion af diltiazem med 50 % bør overvejes, og elektrokardiografisk monitorering anbefales.
Amlodipin Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	<p>Koncentrationen af disse calciumkanalblokkere kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed. Dosistitrering af calciumkanalblokkerne bør overvejes. Elektrokardiografisk monitorering anbefales.</p> <p>Klinisk monitorering af den terapeutiske effekt og bivirkninger anbefales, hvis disse lægemidler administreres samtidig med EVOTAZ.</p>
<i>Endothelinreceptor-antagonister</i>		
Bosentan	<p>Samtidig administration af bosentan og cobicistat kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer.</p> <p>Interaktionsmekanismen er bosentans CYP3A4-induktion.</p>	<p>Plasmakoncentrationerne for atazanavir kan nedsættes som følge af en reduktion af cobicistats plasmakoncentrationer, hvilket kan betyde tab af terapeutisk effekt og udvikling af resistens.</p> <p>Samtidig administration frarådes (se pkt. 4.4).</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
KORTIKOSTEROIDER		
Dexamethason og andre kortikosteroider metaboliseret af CYP3A	<p>Samtidig administration af dexamethason eller andre kortikosteroider (alle administrationsveje), der inducerer CYP3A, kan medføre tab af terapeutisk effekt af EVOTAZ og udvikling af resistens over for atazanavir.</p> <p>Interaktionsmekanismen er dexamethasons CYP3A4-induktion og atazanavirs og/eller cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Samtidig administration af kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A, navnlig ved langvarig brug, kan øge risikoen for udvikling af systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression. Den potentielle fordel ved behandlingen kontra risikoen for systemiske kortikosteroidvirkninger bør overvejes.</p> <p>Ved samtidig administration af kutant administrerede kortikosteroider, der er følsomme over for CYP3A4-hæmning, henvises til produktresuméet for kortikosteroidet vedrørende forhold eller anvendelser, der forstærker dets systemiske absorption.</p>
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon).	<p>Interaktion er ikke undersøgt, hvad angår indholdsstofferne i EVOTAZ.</p> <p>Plasmakoncentrationerne af disse lægemidler kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ, hvilket medfører nedsat serumkortisol-koncentrationer.</p>	<p>Samtidig brug af EVOTAZ og kortikosteroider, der metaboliseres via CYP3A (f.eks. fluticasonpropionat eller andre inhalerede eller nasale kortikosteroider) kan øge risikoen for udvikling af systemiske kortikosteroidvirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression.</p> <p>Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroidvirkninger. Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. nasal eller inhaleret beclometason, bør overvejes, navnlig ved langvarig brug.</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ANTIDEPRESSIVA		
<i>Andre antidepressiva:</i>		
Trazodon	<p>Trazodons plasmakoncentrationer kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.</p> <p>Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	Hvis trazodon administreres samtidig med EVOTAZ, bør kombinationen anvendes med forsigtighed og en lavere dosis af trazodon bør overvejes.
EREKTIL DYSFUNKTION		
<i>PDE5-hæmmere</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	<p>Sildenafil, tadalafil og vardenafil metaboliseres af CYP3A4. Samtidig administration af EVOTAZ kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmeren og øget risiko for PDE5-relaterede bivirkninger, inklusive hypotension, synsforstyrrelser og priapisme.</p> <p>Virkningsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.</p>	<p>Patienterne bør advares om risikoen for disse bivirkninger ved brug af PDE5-hæmmere mod erektile dysfunktion samtidig med EVOTAZ (se pkt. 4.4).</p> <p>Til behandling af erektile dysfunktion og ved samtidig administration af EVOTAZ bør sildenafil anvendes med forsigtighed og ved reduceret dosis på 25 mg hver 48. time; tadalafil bør anvendes med forsigtighed ved reduceret dosis på 10 mg hver 72. time; vardenafil bør anvendes med forsigtighed ved reduceret dosis på højst 2,5 mg hver 72. time.</p> <p>Øget monitorering for bivirkninger anbefales.</p> <p>Kombinationen af avanafil og EVOTAZ er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p> <p>Se også PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION i denne tabel for yderligere information om samtidig administration af EVOTAZ og sildenafil.</p>

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Samtidig brug af perikon og EVOTAZ kan forventes at medføre signifikant fald i atazanavirs og cobicistats plasmaniveauer. Denne effekt kan skyldes CYP3A4-induktion. Der er risiko for manglende terapeutisk effekt og resistensudvikling over for atazanavir (se pkt. 4.3).	Samtidig administration af EVOTAZ og midler indeholdende perikon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HORMONELLE KONTRACEPTIVA		
Progestin/østrogen	Koncentrationen af ethinylestradiol og norethindron øges, når et kombineret oralt kontraceptivum indeholdende disse stoffer administreres sammen med atazanavir. Interaktionsmekanismen er atazanavirs hæmning af metabolisme. Effekten af samtidig administration af EVOTAZ på progestin og østrogen er ukendt.	Samtidig administration af EVOTAZ og hormonelle antikonceptionsmidler bør undgås. En alternativ (ikke-hormonel) sikker kontraceptionsmetode bør anvendes.
Drospirenon/ethinylestradiol 3 mg/0,02 mg enkeltdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med cobicistat 150 mg 1 gang dagligt)	Drospirenon AUC: ↑ 130 % Drospirenon C _{max} : ↔ Drospirenon C _{min} : Ikke beregnet Ethinylestradiol AUC: ↔ Ethinylestradiol C _{max} : ↔ Ethinylestradiol C _{min} : Ikke beregnet	Plasmakoncentrationerne af drospirenon forøges efter samtidig administration af drospirenon/ethinylestradiol med atazanavir/cobicistat. Klinisk monitorering anbefales hvis drospirenon/ethinylestradiol administreres samtidig med atazanavir/cobicistat, grundet potentiel hyperkaliæmi.
LIPIDMODIFICERENDE MIDLER		
Lomitapid	Samtidig administration af lomitapid og et hvilket som helst indholdsstof i EVOTAZ er ikke undersøgt. Lomitapid metaboliseres i høj grad via CYP3A4, og samtidig administration med EVOTAZ kan medføre øgede koncentrationer af lomitapid.	Der er en potentiel risiko for markant øgede transaminase-niveauer og hepatotoksicitet forbundet med øgede plasmakoncentrationer af lomitapid. Samtidig administration af lomitapid og EVOTAZ er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
<i>HMG-CoA reductasehæmmere</i>		
Simvastatin Lovastatin	Simvastatin og lovastatin metaboliseres i høj grad via CYP3A4 og samtidig administration med EVOTAZ kan medføre øgede koncentrationer.	Samtidig administration af simvastatin eller lovastatin og EVOTAZ er kontraindiceret på grund af øget risiko for myopati, inklusive rhabdomyolyse (se pkt. 4.3).
Atorvastatin 10 mg enkeltdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt og cobicistat 150 mg 1 gang dagligt)	Atorvastatin AUC: ↑ 822 % Atorvastatin C _{max} : ↑ 1 785 % Atorvastatin C _{min} : Ikke beregnet <i>Atazanavir AUC</i> ↓ 5 % <i>Atazanavir C_{max}</i> ↓ 7 % <i>Atazanavir C_{min}</i> ↓ 10 %	Plasmakoncentrationerne af atorvastatin øges ved samtidig administration med atazanavir/cobicistat Samtidig administration af atorvastatin og EVOTAZ frarådes.
Pravastatin Fluvastatin Pitavastatin	Selvom det ikke er undersøgt, er der risiko for en øget pravastatin- eller fluvastatin-eksponering ved administration sammen med proteasehæmmere. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP3A4. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9. Plasmakoncentrationerne af pitavastatin kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ.	Der bør udvises forsigtighed.
Rosuvastatin (10 mg enkeltdosis) (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med cobicistat 150 mg 1 gang dagligt)	Rosuvastatin AUC: ↑ 242 % Rosuvastatin C _{max} : ↑ 958 % Rosuvastatin C _{min} : Ikke beregnet <i>Atazanavir AUC</i> : ↔ <i>Atazanavir C_{max}</i> : ↔ <i>Atazanavir C_{min}</i> : ↑ 6 %	Plasmakoncentrationerne af rosuvastatin øges ved samtidig administration med atazanavir/cobicistat. Hvis samtidig administration er nødvendig, må dosis ikke overstige 10 mg rosuvastatin dagligt, og klinisk monitorering for sikkerhed (f.eks. myopati) anbefales.
BETA-AGONISTER TIL INHALATION		
Salmeterol	Samtidig administration af EVOTAZ kan medføre højere koncentration af salmeterol og øget risiko for salmeterol-relaterede bivirkninger. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.	Samtidig administration af salmeterol og EVOTAZ frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
ERGOTAMINDERIVATER		
Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergonovin	EVOTAZ må ikke anvendes i kombination med lægemidler, som er CYP3A4-substrater og har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af EVOTAZ og disse ergotaminderivater er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
NEUROLEPTIKA		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Samtidig administration af neuroleptika og EVOTAZ kan medføre øgede plasmakoncentrationer af neuroleptika. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og/eller cobicistats CYP3A4- og/eller CYP2D6-hæmning.	Dosisnedsættelse af neuroleptika, som metaboliseres af CYP3A eller CYP2D6, kan være nødvendig ved samtidig administration med EVOTAZ.
OPIOIDER		
Buprenorphin, 1 gang dagligt, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 300 mg 1 gang dagligt med ritonavir 100 mg 1 gang dagligt)	Buprenorphin AUC ↑67 % Buprenorphin C _{max} ↑37 % Buprenorphin C _{min} ↑69 % Norbuprenorphin AUC ↑105 % Norbuprenorphin C _{max} ↑61 % Norbuprenorphin C _{min} ↑101 % Interaktionsmekanismen er atazanavirs CYP3A4- og UGT1A1-hæmning. Atazanavir-koncentrationen påvirkes ikke signifikant.	Samtidig administration kræver overvågning for sedation og kognitiv påvirkning. Reduktion af buprenorphin-dosis kan overvejes.
Buprenorphin/naloxon i kombination med cobicistat	Buprenorphin AUC: ↑35 % Buprenorphin C _{max} : ↔66 % Buprenorphin C _{min} : ↑66 % Naloxon AUC: ↓28 % Naloxon C _{max} : ↓28 % Interaktionsmekanismen er cobicistats CYP3A4-hæmning.	

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
Methadon, stabil vedligeholdelsesdosis (atazanavir 400 mg 1 gang dagligt)	Der er ikke set signifikant påvirkning af methadon-koncentrationen ved samtidig administration af atazanavir. Eftersom cobicistat har vist sig ikke at have nogen signifikant effekt på methadon-koncentrationen, forventes der ikke nogen interaktion, hvis methadon administreres sammen med EVOTAZ.	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af methadon og EVOTAZ.
PULMONAL ARTERIEL HYPERTENSION		
<i>PDE5-hæmmere</i>		
Sildenafil	Samtidig administration med EVOTAZ kan medføre øget koncentration af PDE5-hæmmere og øget antal bivirkninger relateret til PDE5-hæmmere. Interaktionsmekanismen er atazanavirs og cobicistats CYP3A4-hæmning.	Der er ikke fastlagt en sikker og effektiv dosis for sildenafil i kombination med EVOTAZ til behandling af pulmonal arteriel hypertension. Sildenafil er kontraindiceret ved behandling af pulmonal arteriel hypertension (se pkt. 4.3).
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam Triazolam	Midazolam og triazolam metaboliseres i udstrakt grad af CYP3A4. Administration sammen med EVOTAZ kan medføre en stor stigning i koncentrationen af disse benzodiazepiner. På baggrund af data for andre CYP3A4-hæmmere forventes plasma-koncentrationen af midazolam at være betydeligt højere, hvis midazolam administreres oralt. Data vedrørende samtidig brug af parenteral midazolam og andre proteasehæmmere tyder på en mulig 3-4 gange stigning i midazolamplasmaniveauerne.	EVOTAZ bør ikke administreres sammen med triazolam eller oralt administreret midazolam (se pkt. 4.3), og der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af EVOTAZ og parenteral midazolam. Hvis EVOTAZ administreres sammen med parenteral midazolam, bør dette foregå på en intensivafdeling eller tilsvarende afdeling, som sikrer tæt klinisk monitorering og relevant behandling i tilfælde af respirationsdepression og/eller forlænget sedation. Justering af midazolamdosis bør overvejes, specielt hvis der administreres mere end én dosis midazolam.
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Koncentrationen af disse sedativa/hypnotika kan øges ved samtidig administration af EVOTAZ. Interaktionsmekanismen er cobicistats CYP3A4-hæmning.	Dosisreduktion af disse sedativa/hypnotika kan være nødvendig, og monitorering af koncentrationer anbefales.

Lægemidler efter terapeutisk område	Interaktion	Anbefalinger ved samtidig administration
GASTROINTESTINALE MOTILITETSMIDLER		
Cisaprid	EVOTAZ må ikke anvendes i kombination med lægemidler, som er CYP3A4-substrater og har et snævert terapeutisk indeks.	Samtidig administration af EVOTAZ og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

EVOTAZ bør ikke anvendes under graviditeten og bør heller ikke initieres hos gravide patienter. En anden behandlingsplan anbefales (se pkt. 4.2 og 4.4). Dette skyldes væsentligt lavere eksponeringer for cobicistat og heraf følgende lavere eksponeringer for samtidigt administrerede antiretrovirale midler, herunder atazanavir, under andet og tredje trimester, sammenlignet med post partum.

Data fra dyreforsøg med EVOTAZ er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Atazanavir, som er et aktivt stof i EVOTAZ, er blevet fundet i human mælk. Det er ukendt, om cobicistat/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at cobicistat/metabolitter udskilles i mælk. På grund af risiko for både overførsel af hiv samt risiko for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn, bør mødre informeres om ikke at amme, hvis de får EVOTAZ.

Fertilitet

EVOTAZ's effekt på human fertilitet er ikke undersøgt. I et præklinisk studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter ændrede atazanavir brunstcyklus uden nogen effekt på parring eller fertilitet (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen humane data vedrørende virkningen af cobicistat på fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke skadelige virkninger af cobicistat på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EVOTAZ påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme efter administration af regimer indeholdende atazanavir og cobicistat (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

EVOTAZ's overordnede sikkerhedsprofil er baseret på data fra kliniske studier udført med atazanavir, atazanavir boostet med enten cobicistat eller ritonavir og post-marketing data.

Da EVOTAZ indeholder atazanavir og cobicistat, kan der forventes bivirkninger, som er associeret med hver enkelt af de to indholdsstoffer.

I et fase III-studie (GS-US-216-0114) var de hyppigst rapporterede bivirkninger i gruppen med atazanavir boostet med cobicistat associeret med forhøjede bilirubinniveauer (se Tabel 2).

I to kontrollerede kliniske studier, hvor forsøgspersonerne fik atazanavir alene (400 mg en gang dagligt) eller atazanavir (300 mg dagligt) boostet med ritonavir (100 mg dagligt), var de hyppigst rapporterede bivirkninger kvalme, diarre og gulsot. I størstedelen af tilfældene blev gulsot rapporteret inden for få dage til få måneder efter opstart af behandlingen (se pkt. 4.4).

Kronisk nyresygdom hos hiv-inficerede patienter behandlet med atazanavir, med eller uden ritonavir, er blevet rapporteret under post-marketing-overvågning (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger er opført efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) og sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $1/1\ 000$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 2: Tabel over bivirkninger

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkninger
<i>Immunsystemet</i>	
ikke almindelig	overfølsomhed
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
almindelig	øget appetit
ikke almindelig	vægttab, vægtstigning, anoreksi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
almindelig	insomni, abnorme drømme
ikke almindelig	depression, søvnforstyrrelser, desorientering, ængstelse
<i>Nervesystemet</i>	
almindelig	hovedpine, svimmelhed, døsighed, dysgeusi
ikke almindelig	perifer neuropati, synkope, amnesi
<i>Øjne</i>	
meget almindelig	okulær icterus
<i>Hjerte</i>	
ikke almindelig	torsades de pointes ^a
sjælden	QTc-forlængelse ^a , ødem, palpitation
<i>Vaskulære sygdomme</i>	
ikke almindelig	hypertension
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>	
ikke almindelig	dyspnø
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
meget almindelig	kvalme
almindelig	opkastning, diarre, dyspepsi, mavesmerter, abdominal distension, flatulens, mundtørhed
ikke almindelig	pankreatitis, gastritis, aftøs stomatitis
<i>Lever og galdeveje</i>	
meget almindelig	gulsot
almindelig	hyperbilirubinæmi
ikke almindelig	hepatitis, cholelithiasis ^a , kolestase ^a
sjælden	hepatosplenomegali, cholecystitis ^a

Systemorganklasse Hyppighed	Bivirkninger
<i>Hud og subkutane væv</i>	
almindelig	udslæt
ikke almindelig	pruritus, erythema multiforme ^{a,b} , toksiske hudruptioner ^{a,b} , lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) ^{a,b} , angioødem ^a , urticaria, alopeci
sjælden	Stevens-Johnsons syndrom ^{a,b} , vesikulobulløst udslæt, eksem, vasodilatation
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
ikke almindelig	myalgi, muskelatrofi, artralgi
sjælden	myopati
<i>Nyrer og urinveje</i>	
ikke almindelig	nephrolithiasis ^a , hæmaturi, proteinuri, pollakisuri, interstitiel nefritis, kronisk nyresygdom ^a
sjælden	nyresmerter
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
ikke almindelig	gynækomasti
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
almindelig	træthed
ikke almindelig	pyreksi, asteni, brystmerter, ubehag
sjælden	gangforstyrrelser

^a Disse bivirkninger blev identificeret under post-marketing-overvågning, men hyppigheden er dog estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter, der har været eksponeret for atazanavir (med og uden ritonavir) i randomiserede, kontrollerede og andre tilgængelige kliniske studier (n = 2 321).

^b Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for flere oplysninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunreaktiveringssyndrom og autoimmune lidelser

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret; tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og udbrud kan optræde mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette er ikke kendt (se pkt. 4.4).

Metaboliske parametre

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Udslæt og relaterede syndromer

Udslæt er ofte lette til moderate makulopapuløse hudruptioner, der optræder inden for de første 3 uger efter påbegyndelse af behandling med atazanavir.

Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme, toksiske hudruptioner og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) har været rapporteret hos patienter i behandling med atazanavir (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Cobicistat, som er et af indholdsstofferne i EVOTAZ, reducerer den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Stigning fra *baseline* i serum-kreatinin på grund af cobicistat alene overstiger generelt ikke 0,4 mg/dl.

I studie GS-US-216-0114 opstod der fald i den estimerede kreatininclearance tidligt i behandlingen med cobicistat, hvorefter den stabiliserede sig. Middelændringen (\pm SD) i estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) efter Cockcroft-Gault-metoden efter 144 ugers behandling var -15,1 \pm 16,5 ml/min i cobicistat-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovir DF i fastdosiskombination-gruppen og -8,0 \pm 16,8 ml/min i ritonavir-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovir DF i fastdosiskombination-gruppen.

Virkninger på leveren

I løbet af de 144 ugers behandling i studie GS-US-216-0114 var hyperbilirubinæmi ($> 1 \times$ ULN) almindelig: 7 % i cobicistat-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovir DF i fastdosiskombination-gruppen og 97,4 % i ritonavir-boostet atazanavir plus emtricitabin og tenofovir DF i fastdosiskombination-gruppen. Imidlertid havde en højere procentdel af personerne i den cobicistat-boostede atazanavir-gruppe forhøjelser i total-bilirubin $> 2 \times$ ULN end i den ritonavir-boostede atazanavir-gruppe (88,0 % versus 80,9 %). Antallet af seponeringer af lægemidlet på grund af bilirubin-relaterede bivirkninger var lavt og sammenligneligt i de to grupper (4,9 % i den cobicistat-boostede gruppe og 4,0 % i den ritonavir-boostede gruppe). En stigning på $> 3 \times$ ULN i alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase blev registreret hos 12,8 % af forsøgspersonerne i den cobicistat-boostede gruppe og hos 9,0 % i den ritonavir-boostede gruppe.

Laboratoriemæssige anormaliteter

Den oftest rapporterede laboratoriemæssige anormalitet hos patienter, der fik regimer indeholdende atazanavir og én eller flere NRTI'er, var forhøjet total-bilirubin, primært indberettet som indirekte forhøjet [ukonjugeret] bilirubin (87 % grad 1, 2, 3 eller 4). Grad 3 eller 4 forhøjelse af total-bilirubin blev noteret hos 37 % (6 % grad 4). Blandt behandlingserfarne patienter som fik atazanavir 300 mg én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt i gennemsnitligt 95 uger, havde 53 % grad 3-4 forhøjelse af total-bilirubin. Blandt behandlingsnaive patienter, der fik atazanavir 300 mg én gang dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt med en median behandlingsvarighed på 96 uger, havde 48 % grad 3-4 forhøjelse af total-bilirubin (se pkt. 4.4).

Andre markante, kliniske laboratoriemæssige anormaliteter (grad 3 eller 4) rapporteret hos ≥ 2 % af patienterne, der fik regimer indeholdende atazanavir og én eller flere NRTI'er omfattede: forhøjet kreatinkinase (7 %), forhøjet alaninaminotransferase/serum-glutamin-pyruvate transaminase (ALAT/SGPT) (5 %), lav neutrofil-tælling (5 %), forhøjet aspartataminotransferase/serum-glutamin-oxalsyretransaminase (ASAT/SGOT) (3 %) og forhøjet lipase (3 %).

2 % af patienterne behandlet med atazanavir oplevede samtidig grad 3-4 ALAT/ASAT og grad 3-4 forhøjelser af total-bilirubin.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 12 år

Pædiatriske patienter fra 3 måneder til under 18 år havde i kliniske studier en gennemsnitlig behandlingsvarighed med atazanavir på 115 uger. Sikkerhedsprofilen i disse studier var overordnet set sammenlignelig med den, der blev set for voksne. Både asymptomatisk atrioventrikulært blok af 1. grad (23 %) og 2. grad (1 %) blev rapporteret hos pædiatriske patienter. Den hyppigst rapporterede laboratoriemæssige anormalitet hos pædiatriske patienter i behandling med atazanavir var forhøjet total-bilirubin ($\geq 2,6$ gange ULN, grad 3-4), som forekom hos 45 % af patienterne.

Pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år og som vejer mere end 35 kg

Sikkerheden ved atazanavir administreret med cobicistat plus to NRTI'er (N = 14) blev evalueret hos hiv-1-inficerede virologisk undertrykkede pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år gennem 48 uger

i et åbent klinisk studie (GS-US-216-0128). I dette studie var sikkerhedsprofilen for atazanavir og cobicistat den samme som hos voksne.

Andre specielle populationer

Patienter med samtidig hepatitis B- og/eller hepatitis C-virusinfektion

Samtidigt inficerede patienter med hepatitis B og/eller C havde større sandsynlighed for forhøjede levertransaminaser ved *baseline* end de, der ikke havde kronisk viral hepatitis. Der er ikke observeret forskel i hyppigheden af bilirubinforhøjelser mellem disse patienter og dem uden viral hepatitis. Hyppigheden af behandlingskrævende hepatitis eller transaminaseforhøjelser hos samtidigt inficerede patienter var sammenlignelig mellem atazanavir og sammenlignelige regimer (se pkt. 4.4).

Patienter med kronisk hepatitis B eller samtidig hepatitis C-virusinfektion:

I studie GS-US-216-0114 blev 3,6 % af forsøgspersonerne testet positive for hepatitis B-virus overfladeantigen, og 5,3 % var hepatitis C-virus seropositive. Forsøgspersoner, der udviste signifikante anormaliteter i leverfunktionstests, havde generelt abnorme *baseline* transaminase-værdier (ASAT eller ALAT), underliggende kronisk eller akut hepatitis B eller -C-infektion, fik samtidig hepatotoksiske lægemidler (f.eks. isoniazid) eller havde alkoholisme eller alkoholmisbrug i anamnesen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med akut human overdosering med EVOTAZ.

Der findes ingen specifik antidot for overdosering med EVOTAZ. I tilfælde af overdosering med EVOTAZ bør patienten monitoreres for tegn på toksicitet. Behandlingen bør bestå af generelt understøttende tiltag, inklusive monitorering af vitale tegn og ekg samt observation af patientens kliniske status. Da atazanavir og cobicistat i udtalt grad metaboliseres i leveren og er udtalt proteinbundet, er det usandsynligt, at dialyse i signifikant grad kan bidrage til fjernelse af dette lægemiddel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR15

Virkningsmekanisme

EVOTAZ er en fastdosiskombination af det antivirale lægemiddel atazanavir boostet med den farmakokinetiske forstærker cobicistat.

Atazanavir

Atazanavir er en azapeptid hiv-1-proteasehæmmer (PI). Stoffet blokerer den virusspecifikke bearbejdning af virale gag-pol-proteiner i hiv-1 inficerede celler og hindrer dermed dannelsen af modne virioner og infektion af andre celler.

Cobicistat

Cobicistat er en selektiv, mekanisme-baseret hæmmer af cytokrom P450 fra CYP3A-undergruppen. Cobicistats hæmning af CYP3A-medieret metabolisme øger den systemiske eksponering over for CYP3A-substrater, såsom atazanavir, som har begrænset biotilgængelighed og en kort halveringstid på grund af den CYP3A-afhængige metabolisme.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Atazanavir

Atazanavir udviser anti-hiv-1 (herunder alle testede undergrupper) og anti-hiv-2 aktivitet i cellekulturer.

Cobicistat

Cobicistat har ingen antiviral aktivitet.

Farmakodynamisk virkning

Cobicistats effekt på atazanavirs farmakokinetik

EVOTAZ's antiretrovirale effekt skyldes indholdsstoffet atazanavir. Cobicistats aktivitet som farmakokinetisk forstærker er påvist i farmakokinetiske forsøg. I disse farmakokinetiske forsøg var eksponering for atazanavir 300 mg med cobicistat 150 mg den samme som eksponeringen, når det blev boostet med ritonavir 100 mg. EVOTAZ er bioækvivalent med atazanavir 300 mg 1 gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg 1 gang dagligt administreret som enkeltdosis (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandlingsnaive hiv-1-inficerede patienter

Sikkerheden og virkningen af atazanavir med cobicistat hos hiv-1 inficerede patienter blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt-kontrolleret fase 3 studie GS-US-216-0114 hos hiv-1-inficerede patienter med estimeret kreatininclearance ved *baseline* over 70 ml/min, som var behandlingsnaive (n = 692).

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage enten atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg én gang dagligt eller atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg én gang dagligt, begge administreret med en fastdosisbehandlingsplan, der indeholdt tenofovir DF 300 mg og emtricitabin 200 mg administreret som en fastdosiskombinationstablet. Randomiseringen blev stratificeret ved screening af hiv-1-RNA-niveau ($\leq 100\,000$ kopier/ml eller $> 100\,000$ kopier/ml). Virologisk respons hastighed blev evalueret i begge behandlingsgrupper og virologisk respons blev defineret som opnåelse af et ikke målbart viralt load (< 50 hiv-1-RNA-kopier/ml). Vira var kendt som værende følsomme over for atazanavir, emtricitabin og tenofovir DF ved *baseline*.

Gruppen med atazanavir og cobicistat var sammenlignelig med gruppen med atazanavir og ritonavir med hensyn til demografiske karakteristika og karakteristika ved *baseline*. Forsøgspersonernes medianalder var 36 år (19-70). Median plasma hiv-1 RNA ved *baseline* var $4,81 \log_{10}$ kopier/ml (3,21-6,44). Median CD4⁺ celletal ved *baseline* var 352 celler/mm^3 (1-1 455) og 16,9 % havde CD4⁺ celletal $\leq 200 \text{ celler/mm}^3$. Procentdelen af forsøgspersoner med viral load $> 100\,000$ kopier/ml ved *baseline* var 39,7 %. Behandlingsresultater ved uge 48 og 144 for studie GS-US-216-0114 er anført i Tabel 3.

Tabel 3: Virologisk resultat af randomiseret behandling i studie GS-US-216-0114 ved uge 48^a og 144^b

	Uge 48		Uge 144	
	Atazanavir med cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir med ritonavir ^f (n = 348)	Atazanavir med cobicistat ^f (n = 344)	Atazanavir med ritonavir ^f (n = 348)
Virologisk succes hiv-1 RNA < 50 kopier/ml	85 %	87 %	72 %	74 %
Behandlingsforskel	-2,2 % (95 % KI = -7,4 %; 3,0 %)		-2,1 % (95 % KI = -8,7 %; 4,5 %)	
Virologisk svigt^c	6 %	4 %	8 %	5 %
Ingen virologiske data i uge 48 eller uge 144-vinduet	9 %	9 %	20 %	21 %
Seponeret studielægemiddel som følge af bivirkning eller død ^d	6 %	7 %	11 %	11 %
Seponeret studielægemiddel som følge af andre årsager, og sidste tilgængelige hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^e	3 %	2 %	8 %	10 %
Manglende data i tidsvinduet men får studielægemiddel	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %

^aUge 48-vindue er fra dag 309 til 378 (inklusive)

^bUge 144-vindue er fra dag 967 til 1 050 (inklusive)

^cOmfatter forsøgspersoner, som havde ≥ 50 kopier/ml i uge 48- eller 144-vinduet, forsøgspersoner, som afbrød behandlingen tidligt som følge af manglende eller svigtende virkning, forsøgspersoner, som afbrød behandlingen af andre årsager end en bivirkning, død eller manglende eller svigtende virkning, og som på tidspunktet for seponering havde en viral load på ≥ 50 kopier/ml.

^dOmfatter patienter, som afbrød behandlingen som følge af en bivirkning eller død på et tidspunkt fra dag 1 og i løbet af tidsvinduet, hvis dette ikke resulterede i virologiske data om behandlingen i løbet af det specificerede tidsvindue.

^eOmfatter personer, som afbrød behandlingen af andre årsager end en bivirkning, død eller manglende eller svigtende virkning, f.eks. tilbagetrækning af samtykke, tabt for opfølgning.

^fPlus baggrundsbehandlingsplan med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg i fastdosiskombination.

Atazanavir + cobicistat + emtricitabin og tenofovir DF i fastdosiskombination var non-inferiøre med hensyn til at opnå hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, sammenlignet med atazanavir + ritonavir + emtricitabin og tenofovir DF i fastdosiskombination.

Ved uge 48 og 144 i studie GS-US-216-0114 var gennemsnitlig stigning fra *baseline* i CD4⁺ celletal henholdsvis 213 og 310 celler/mm³ hos patienter, der fik atazanavir boostet med cobicistat og henholdsvis 219 og 332 celler/mm³ hos patienter, der fik atazanavir boostet med ritonavir.

Resistens

Resistensprofilen for EVOTAZ tilskrives atazanavir. Cobicistat selekterer ikke hiv-resistensmutationer pga. dets mangel på antiviral aktivitet.

Atazanavir

I kliniske studier med patienter, der ikke tidligere har modtaget antiretroviral behandling, og som behandles med ikke-boostet atazanavir, er I50L-substitutionen, nogle gange i kombination med A71V-ændring, den kendetegnende resistenssubstitution for atazanavir. Resistensniveauerne over for

atazanavir strakte sig fra 3,5 til 29 gange uden tegn på fænotypekrydsresistens over for andre PI'er. Se produktresuméet for REYATAZ for flere oplysninger.

Atazanavir med cobicistat

Der foreligger kun begrænsede data om udvikling af resistens over for atazanavir boostet med cobicistat.

I en analyse af behandlingsnaive forsøgspersoner, som fik atazanavir 300 mg administreret sammen med cobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0114 i uge 144, forelå der evaluerbare genotypiske data fra parvise *baseline*- og behandlingssvigt-isolater for alle 21 virologiske svigt i denne gruppe (6 %, 21/344). Blandt de 21 forsøgspersoner udviklede 3 den emtricitabin-relaterede resistenssubstitution M184V. Ingen af forsøgspersonerne udviklede den tenofovir-relaterede resistenssubstitution K65R eller K70E eller nogen anden primær resistenssubstitution associeret med proteasehæmmere. I gruppen, der fik atazanavir 300 mg administreret sammen med ritonavir 100 mg, forelå der evaluerbare genotypiske data for alle 19 virologiske svigt (5 %, 19/348). Blandt de 19 patienter udviklede 1 den emtricitabine-relaterede resistenssubstitution M184V uden nogen resistenssubstitutioner associeret med tenofovir eller proteasehæmmere.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 12 år eller som vejer mindre end 35 kg

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med EVOTAZ til behandling af hiv-1-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år og som vejer mere end 35 kg

Sikkerheden og virkningen af atazanavir med cobicistat blev evalueret i et åbent fase 2/3 studie GS-US-216-0128 hos hiv-1-inficerede virologisk undertrykkede pædiatriske patienter i alderen 12 og < 18 år med estimeret kreatininclearance ved *baseline* over 90 ml/min. Fjorten patienter fik atazanavir 300 mg en gang dagligt med cobicistat 150 mg en gang dagligt indgivet med et baggrundsregime indeholdende to NRTI'er.

Patienternes medianalder var 14 år (interval: 12 til 17); patientens medianvægt var 52,7 kg (interval: 46,5 til 63,3); 71 % var mænd; 57 % var asiatiske, 29 % var hvide og 14 % var sorte. Ved *baseline* havde 13/14 forsøgspersoner hiv-1 RNA i plasma < 50 kopier/ml, og 1 person havde plasma hiv-1 RNA = 50 kopier/ml.

Hos patienter behandlet med atazanavir + cobicistat var det gennemsnitlige antal CD4⁺-celler og CD4⁺% ved *baseline* henholdsvis 770 celler/mm³ (interval: 486 til 1 765) og 33 % (interval: 23 % til 45 %). I uge 48 tilbageholdt 93 % (13/14) af patienterne hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, og medianændringen fra *baseline* i henholdsvis CD4⁺ celletal og CD4⁺% var -60 celler/mm³ og -0,3 %. Tre ud af 14 patienter var kvalificerede til resistensanalyse: 1 patient viste ingen resistens i protease eller revers transkriptase, og 2 havde manglende data på grund af analysefejl.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos raske forsøgspersoner er en EVOTAZ tablet bioækvivalent med 1 atazanavir kapsel (300 mg) plus 1 cobicistat tablet (150 mg) efter en enkelt oral dosis sammen med et let måltid (n = 62).

Følgende redegørelser vedrører atazanavirs farmakokinetiske egenskaber i kombination med cobicistat eller de enkelte indholdsstoffer i EVOTAZ.

Absorption

I et forsøg, hvor hiv-inficerede forsøgspersoner (n = 22) blev instrueret i at tage atazanavir 300 mg med cobicistat 150 mg 1 gang dagligt med føde, var steady-state atazanavir C_{max}, AUC_{tau} og C_{tau} (gennemsnitlig ± SD) værdierne henholdsvis 3,9 ± 1,9 mikrog/ml, 46,1 ± 26,2 mikrog•hr/ml og

0,80 ± 0,72 mikrog/ml. Steady-state cobicistat C_{\max} , AUC_{τ} og C_{τ} (gennemsnitlig ± SD) værdierne var henholdsvis 1,5 ± 0,5 mikrog/ml, 11,1 ± 4,5 mikrog•hr/ml og 0,05 ± 0,07 mikrog/ml (n = 22).

Effekt af fødeindtagelse

Administration af en enkeltdosis EVOTAZ med et let måltid (336 kcal, 5,1 g fedt, 9,3 g protein) medførte en 42 % stigning i atazanavir C_{\max} , en 28 % stigning i atazanavir AUC, en 31 % stigning i cobicistat C_{\max} og en 24 % stigning i cobicistat AUC i forhold til fastende tilstand. Administration af en enkeltdosis EVOTAZ med et fedtrigt måltid (1 038 kcal, 59 g fedt, 37 g protein) medførte en 14 % reduktion i atazanavir C_{\max} men ingen ændringer i atazanavir AUC eller cobicistat-eksponering (C_{\max} , AUC) i forhold til fastende tilstand. 24-timers koncentrationen af atazanavir efter et fedtrigt måltid steg med ca. 23 % som følge af forsinket absorption; median T_{\max} steg fra 2,0 til 3,5 timer. Efter et fedtrigt måltid faldt C_{\max} og AUC med henholdsvis 36 % og 25 % sammenlignet med efter et let måltid. Når EVOTAZ blev administreret med et let måltid og et fedtrigt måltid var 24-timerskoncentrationen af atazanavir dog sammenlignelig. For at øge biotilgængeligheden skal EVOTAZ tages sammen med et måltid.

Fordeling

Atazanavir

Atazanavir bindes med cirka 86 % til humane serumproteiner over et koncentrationsinterval på 100 til 10 000 ng/ml. Atazanavir bindes til både alfa-1-acid glykoprotein (AAG) og albumin i samme udstrækning (henholdsvis 89 % og 86 % ved 1 000 ng/ml). I et flerdosis-studie med hiv-inficerede patienter, der fik 400 mg atazanavir én gang dagligt med et let måltid i 12 uger, kunne atazanavir påvises i cerebrospinalvæsken og sæd.

Cobicistat

Cobicistat bindes med cirka 97-98 % til humane plasmaproteiner, og gennemsnitlig ratio for lægemiddelkoncentration i plasma til blod var 2.

Biotransformation

Atazanavir

Studier på mennesker og *in vitro*-studier med brug af humane levermikrosomer har vist, at atazanavir hovedsagelig metaboliseres til oxygenerede metabolitter af CYP3A4-isozymer. Metabolitterne udskilles herefter i galden, enten som frie eller som glucuroniderede metabolitter. Yderligere mindre metaboliske pathways består af N-dealkylering og hydrolyse. Der er karakteriseret to mindre metabolitter af atazanavir i plasma. Ingen af metabolitterne udviste *in vitro*-antiviral aktivitet.

Cobicistat

Cobicistat metaboliseres via CYP3A (overvejende)- og CYP2D6 (i mindre grad)-medieret oxidation og gennemgår ikke glukuronidation. Efter oral administration af [^{14}C]cobicistat var 99 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma fra uændret cobicistat. Der er observeret lave metabolitniveauer i urin og fæces, og det bidrager ikke til cobicistats CYP3A-hæmmende aktivitet.

Elimination

Atazanavir

Efter en enkelt dosis på 400 mg [^{14}C]-atazanavir, blev henholdsvis 79 % og 13 % af den totale radioaktivitet genfundet i fæces og urin. Uomdannet lægemiddel udgjorde henholdsvis cirka 20 % og 7 % af den administrerede dosis i fæces og urin. Middelværdien for udskillelse i urinen af uomdannet lægemiddel var 7 % efter 2 ugers dosering ved 800 mg én gang dagligt. Gennemsnitlig halveringstid var, inden for atazanavirs dosisinterval, hos hiv-inficerede voksne patienter (n = 33, kombinerede studier) 12 timer ved steady-state efter en dosis på 300 mg dagligt med 100 mg ritonavir én gang dagligt med et let måltid.

Cobicistat

Efter oral administration af [¹⁴C]cobicistat blev henholdsvis 86 % og 8,2 % af dosis genfundet i fæces og urin. Den mediane terminale halveringstid i plasma efter administration af cobicistat er ca. 3-4 timer.

Linearitet/non-linearitet

Atazanavir

Atazanavir udviser non-lineær farmakokinetik med større end dosis-proportionale stigninger i AUC og C_{max}-værdier i dosisintervallet 200 mg til 800 mg en gang dagligt.

Cobicistat

Cobicistat-eksponering er non-lineær og større end dosis-proportional i området 50 mg til 400 mg, og i overensstemmelse med den mekanisme-baserede CYP3A-hæmmer.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Atazanavir

Hos raske forsøgspersoner var den renale udskillelse af uomdannet atazanavir cirka 7 % af den administrerede dosis. Der foreligger ingen farmakokinetiske data for atazanavir i kombination med cobicistat hos patienter med nyreinsufficiens. Atazanavir er blevet undersøgt hos voksne patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (n = 20), inklusive patienter i hæmodialyse, ved multiple doser på 400 mg en gang dagligt. Selvom dette studie havde nogle begrænsninger (f.eks. blev koncentrationen af ubundet lægemiddel ikke undersøgt), antydede resultaterne, at de farmakokinetiske parametre for atazanavir blev nedsat med 30-50 % hos patienter i hæmodialysebehandling i forhold til patienter med en normal nyrefunktion. Mekanismen bag dette fald er ukendt (se pkt. 4.2 og 4.4).

Cobicistat

Et farmakokinetikstudie af cobicistat blev udført hos ikke-hiv-1-inficerede personer med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen betydningsfulde forskelle i farmakokinetikken for cobicistat hos personer med svært nedsat nyrefunktion og hos raske personer, hvilket er i overensstemmelse med cobicistats lave nyreclearance.

Nedsat leverfunktion

Atazanavir

Atazanavir metaboliseres og udskilles primært via leveren. Betydningen af nedsat leverfunktion for farmakokinetikken for atazanavir sammen med cobicistat er ikke undersøgt. Koncentrationen af atazanavir med eller uden cobicistat forventes at øges hos patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Cobicistat

Cobicistat metaboliseres og udskilles primært i leveren. Et farmakokinetikstudie af cobicistat blev udført hos ikke-hiv-1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken for cobicistat hos personer med moderat nedsat leverfunktion og hos raske personer. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på cobicistats farmakokinetik er ikke undersøgt.

Ældre

Atazanavirs og cobicistats farmakokinetik, hver for sig eller i kombination, er ikke undersøgt hos den ældre population (65 år og derover).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 12 år

Der foreligger ingen data for atazanavirs og cobicistats kombinerede farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til < 12 år.

Pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år og som vejer mere end 35 kg

Hos pædiatriske patienter i alderen 12 til < 18 år, der fik cobicistat-boostet atazanavir (n = 14) i studie GS-US-216-0128 var eksponeringerne for atazanavir og cobicistat (AUC_{tau} , C_{max} , og C_{trough}) højere (24 % til 180 %) end hos voksne. Stigningerne blev ikke betragtet som klinisk signifikante, da sikkerhedsprofilerne var ens hos voksne og pædiatriske patienter

Køn

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af køn for hverken atazanavir eller cobicistat.

Race

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle på grund af etnisk oprindelse for hverken atazanavir eller cobicistat.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I et 3 måneders oral toksicitetsstudie med atazanavir og cobicistat i rotter var der ingen synlige toksikologiske interaktioner, eftersom der ikke blev observeret additiv eller synergistisk toksicitet. Sammenlignet med profilen for det enkelte lægemiddelstof kunne alle fund tilskrives enten atazanavir eller cobicistat.

I et *ex vivo* farmakologistudie i kaniner blev isolerede hjerter eksponeret for atazanavir, cobicistat eller en kombination af disse to. Hvert enkelt lægemiddelstof påvirkede venstre ventrikulær kontraktilitet og PR-forlængelse ved koncentrationer mindst 35 gange højere end frie atazanavir- og cobicistat-koncentrationer ved den anbefalede humane dosis (RHD) C_{max} . Ved samtidig administration blev der ikke observeret nogen tydelig additiv eller synergistisk kardiovaskulær effekt ved atazanavir og cobicistat koncentrationer mindst 2 gange højere end de frie atazanavir og cobicistat koncentrationer ved RHD C_{max} .

Følgende redegørelser vedrører de præ-kliniske sikkerhedsresultater for de enkelte aktive stoffer i EVOTAZ.

Atazanavir

I toksicitetsstudier med gentagne doser i mus, rotter og hunde var atazanavirrelaterede fund generelt begrænset til leveren og omfattede generelt minimale til milde forhøjelser af serum bilirubin og leverenzymen, hepatocellulær vacuolation og hypertrofi, og kun i hunmus hepatisk enkeltcellenekrose. Systemisk optagelse af atazanavir i mus (hanner), rotter og hunde ved doser forbundet med leverforandringer, var mindst den samme som den, der blev observeret hos mennesker, der kun havde fået 400 mg én gang dagligt. I hunmus var atazanavir-eksponering ved en dosis, der frembragte enkeltcellenekrose, 12 gange optagelsen hos mennesker, der havde fået 400 mg én gang dagligt. Serum-kolesterol og glucose var minimalt til let forhøjet hos rotter, men ikke hos mus eller hunde.

Den klonede, humane kardielle kaliumkanal, hERG, blev hæmmet med 15 % i *in vitro*-studier ved en koncentration (30 μM) af atazanavir svarende til 30 gange den frie lægemiddelkoncentration ved C_{max} hos mennesker. Tilsvarende atazanavir-koncentration øgede varigheden af aktionspotentialet (ADP_{90}) med 13 % i et studie af kanin Purkinjefibre. Elektrokardiografiske forandringer (sinusbradykardi, forlængelse af PR-interval, forlængelse af QT-interval og forlængelse af QRS-kompleks) blev kun observeret i et indledende 2-ugers oral toksicitetsstudie udført i hunde. Efterfølgende 9 måneders orale toksicitetsstudier i hunde viste ingen lægemiddelrelaterede elektrokardiografiske forandringer. Den kliniske relevans af disse prækliniske data er ukendt. Potentielle kardielle virkninger ved dette produkt hos mennesker kan ikke udelukkes (se pkt. 4.4 og 4.8). Potentialitet for PR-forlængelse bør tages i betragtning i tilfælde af overdosering (se pkt. 4.9).

I et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter ændrede atazanavir brunstcyklus uden nogen effekt på parring eller fertilitet. Der sås ingen teratogen effekt hos rotter eller kaniner ved maternelle

toksiske doser. Hos drægtige kaniner sås omfattende læsioner i mave og tarm hos døde eller moribunde hunner ved maternelle doser 2 og 4 gange den højeste dosis administreret i det endelige fosterudviklingsstudie. I den præ- og postnatale udviklingsvurdering hos rotter frembragte atazanavir en forbigående reduktion i legemsvægten hos afkommet ved en maternal toksisk dosis. Systemisk optagelse af atazanavir i doser, der medførte maternal toksicitet, var mindst lig med, eller en anelse større end den, der blev observeret hos mennesker, der fik 400 mg én gang dagligt.

Atazanavir var negativ i Ames reverse-mutationsbestemmelse, men inducerede kromosomale afvigelser *in vitro* både ved fravær og tilstedeværelse af metabolisk aktivering. I *in vivo*-studier hos rotter inducerede atazanavir ikke mikronukleus i knoglemarv, DNA-beskadigelse i duodenum (comet assay) eller ikke-planlagt DNA-reparation i leveren ved plasma- og vævskoncentrationer, der overskrider dem, der var klastogene *in vitro*.

Der er i længerevarende studier af karcinogenicitet af atazanavir hos mus og rotter set en øget incidens af benigne hepatiske adenomer hos hunmus. Den øgede incidens af benigne hepatiske adenomer hos hunmus var sandsynligvis sekundære til cytotoxiske leverforandringer manifesteret ved enkeltcellenekrose og anses ikke for at være relevante for mennesker ved planlagte terapeutiske doser. Der var ingen tumorigene fund hos hanmus eller hos rotter.

Atazanavir øgede opaciteten af bovine corneae i et *in vitro* okulært irritationsstudie, hvilket tyder på, at det kan være en okulær irritant ved direkte kontakt med øjet.

Cobicistat

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i udviklingstoksicitetsstudier med rotter og kaniner. Hos rotter forekom der ossifikationsændringer i fostres rygsøjle og sternum ved en dosis, der medførte signifikant maternal toksicitet.

Ex vivo-studier af kaniner og *in vivo*-studier af hunde tyder på, at cobicistat har et lavt potentiale for QT-forlængelse, og kan forlænge PR-intervallet let og reducere den venstre ventrikelfunktion ved gennemsnitlige koncentrationer, der er mindst 10 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede daglige dosis på 150 mg.

Et langvarigt karcinogenicitetsstudie af cobicistat hos rotter afslørede tumorigenicitetspotentiale specifikt for denne art, hvilket vurderes at være uden relevans for mennesker. Et langvarigt karcinogenicitetsstudie med mus viste ingen karcinogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460(i))
croscarmellosenatrium (E468)
natriumstivelsesglycolat
crospovidon (E1202)
stearinsyre (E570)
magnesiumstearat (E470b)
hydroxypropylcellulose (E463)
silica (E551)

Filmovertræk

hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose, E464)
titandioxid (E171)
talcum (E553b)
triacetin (E1518)
rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder (high density polyethylen) med børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter og et tørremiddel af silicagel.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: Yderkarton med 1 tabletbeholder indeholdende 30 filmovertrukne tabletter og yderkarton med 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1025/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. juli 2015

Dato for sidste fornyelse: 27 marts 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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)
Italien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

▪ **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

▪ **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

yderkarton og etiket til beholder

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmovertrukne tabletter
atazanavir/cobicistat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat) og 150 mg cobicistat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter
90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1025/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/15/1025/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

evotaz

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmovertrukne tabletter atazanavir/cobicistat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage EVOTAZ
3. Sådan skal du tage EVOTAZ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

EVOTAZ indeholder to aktive stoffer:

- **atazanavir, en medicin til antiviral (eller antiretroviral) behandling.** Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes *proteasehæmmere*. Denne slags medicin kontrollerer infektion med human immundefektvirus (hiv) ved at stoppe produktionen af et protein, som hiv har brug for til at mangfoldiggøre sig. Medicinen nedsætter mængden af hiv i kroppen og styrker derved immunforsvaret. På denne måde nedsætter atazanavir risikoen for at udvikle sygdomme forbundet med hiv-infektion.
- **cobicistat, en booster (farmakokinetisk forstærkende stof) til at hjælpe med at forbedre atazanavirs virkning.** Cobicistat behandler ikke hiv direkte, men forhøjer niveauerne af atazanavir i blodet. Cobicistat gør dette ved at sænke nedbrydningshastigheden af atazanavir, hvilket vil få atazanavir til at forblive i kroppen i længere tid.

EVOTAZ kan anvendes af voksne og unge (i alderen 12 år og derover som vejer mindst 35 kg), som er smittet med hiv-virus, som fører til aids (acquired immunodeficiency syndrom – erhvervet immundefektsyndrom). Det anvendes i kombination med anden medicin mod hiv og medvirker til at kontrollere din hiv-infektion. Lægen vil tale med dig om, hvilken kombination af anden medicin og EVOTAZ, der er bedst for dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage EVOTAZ

Tag ikke EVOTAZ

- **hvis du er allergisk** over for atazanavir, cobicistat eller et af de øvrige indholdsstoffer i EVOTAZ (angivet i afsnit 6)
- **hvis du har moderate til alvorlige leverproblemer**
- **hvis du tager en eller flere af følgende slags medicin** (se også *Brug af anden medicin sammen med EVOTAZ*):
 - rifampicin (et antibiotikum, der bruges til at behandle tuberkulose).

- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin (anvendes til at forebygge krampeanfald).
- astemizol eller terfenadin (bruges almindeligvis til at behandle allergiske symptomer, det er medicin som muligvis kan fås uden recept); cisaprid (bruges til at behandle tilbageløb af maveindhold, nogle gange kaldt sure opstød); pimozid (bruges til at behandle skizofreni); amiodaron; dronedaron; quinidin; lidocain (som injektion) eller bepridil (bruges til at korrigere hjerterytmen); ergotamin; dihydroergotamin; ergonovin; ergometrin og methylergonovin (bruges til at behandle migræne); og alfuzosin (bruges til at behandle forstørret blærehalskirtel (prostata))
- quetiapin (bruges til at behandle skizofreni, bipolar lidelse (manio-depressiv sygdom) og moderat til svær depression); lurasidon (bruges til at behandle skizofreni)
- medicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel).
- triazolam og oralt (indtaget gennem munden) midazolam (bruges som sovemedicin og/eller til at behandle angst)
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (bruges til at sænke mængden af kolesterol i blodet)
- avanil (bruges til at behandle erektil dysfunktion (impotens)).
- colchicin (bruges til at behandle urinsyreigt), hvis du har nyre- og/eller leverproblemer.
- dabigatran og ticagrelor (bruges til at forebygge og mindske risikoen for blodpropper).
- produkter indeholdende grazoprevir, inklusive elbasvir/grazoprevir i fastdosiskombination og glecaprevir/pibrentasvir i fastdosiskombination (bruges til behandling af kronisk hepatitis C infektion)

Du må ikke tage sildenafil sammen med EVOTAZ, hvis sildenafil anvendes til behandling af pulmonal arteriel hypertension (for højt blodtryk i lungernes blodkar). Sildenafil bruges også til behandling af erektil dysfunktion. Fortæl din læge, hvis du tager sildenafil til behandling af erektil dysfunktion.

Fortæl det altid til lægen, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Visse mennesker har behov for særlige hensyn, før eller mens de tager EVOTAZ. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager EVOTAZ.

EVOTAZ er ikke en kur mod hiv-infektion. Du kan fortsat udvikle infektioner eller andre sygdomme, som er forbundet med hiv-infektion.

Vær sikker på, at din læge ved det:

- hvis du har leverproblemer
- hvis du får tegn eller symptomer på galdesten (smerter i højre side). Galdesten er blevet rapporteret hos patienter, der har taget atazanavir (et af indholdsstofferne i EVOTAZ).
- hvis du har type A- eller B-blødersygdom. Du oplever måske øget blødning.
- hvis du har problemer med nyrerne eller har brug for hæmodialyse. Der er indberettet nyresten hos patienter behandlet med atazanavir – et af indholdsstofferne i EVOTAZ. Hvis du får tegn eller symptomer på nyresten (smerter i siden, blod i urinen, smerter ved vandladning), skal du straks kontakte lægen
- hvis du tager **p-piller** for at forebygge graviditet. Hvis du på nuværende tidspunkt tager p-piller eller anvender p-plastre for at forebygge graviditet, skal du anvende et ekstra eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom).

Der kan hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion (aids) og med tidligere infektion, som skyldes nedsat immunforsvar, opstå tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner. Dette kan ske kort efter at hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, som gør kroppen i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer. Hvis du bemærker symptomer på infektion, skal du straks kontakte lægen. Ud over de opportunistiske infektioner kan autoimmune lidelser (som skyldes, at immunsystemet angriber sundt kropsvæv) også opstå, efter du er begyndt at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune lidelser kan opstå mange måneder efter, du er påbegyndt

behandling. Hvis du bemærker symptomer på infektion eller andre symptomer, såsom muskelsvaghed, svaghed begyndende i hænder og fødder, og som bevæger sig op igennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du straks informere din læge, så du kan få den nødvendige behandling.

Nogle patienter, der får flere slags antiretroviral medicin på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Der er mange faktorer, der øger risikoen for dette: varighed af behandling med flere slags antiretroviral medicin, brug af binyrebarkhormon, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar samt (over-)vægt (højt BMI). Stivhed, ømhed og smerter i leddene (især hofte, knæ og skulder) og bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Gulsot (hyperbilirubinæmi, stigning i niveauet af bilirubin i blodet) er forekommet hos patienter, som tager EVOTAZ. Symptomerne kan være svag gulfarvning af hud og øjne. Hvis du bemærker et eller flere af disse symptomer, skal du fortælle det til lægen.

Der er rapporteret alvorligt hududslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom, hos patienter, der tager EVOTAZ. Hvis du får udslæt, skal du straks kontakte lægen.

EVOTAZ kan påvirke din nyrefunktion.

Hvis du bemærker ændringer i din hjerterytme (puls), skal du informere lægen.

Børn

Denne medicin må ikke gives til børn under 12 år eller som vejer mindre end 35 kg, da anvendelse af EVOTAZ ikke er undersøgt i denne population.

Brug af anden medicin sammen med EVOTAZ

Du må ikke tage EVOTAZ sammen med visse andre lægemidler. Disse lægemidler er nævnt i starten af afsnit 2 Tag ikke EVOTAZ.

Der er anden medicin, som du ikke må tage samtidig med EVOTAZ eller som skal indgives på anden vis, når de tages samtidigt med EVOTAZ. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Det er især vigtigt, at nævne disse:

- lægemidler, der indeholder ritonavir eller cobicistat (booster-midler)
- anden medicin til behandling af hiv-infektion (f.eks. indinavir, didanosin, tenofovirdisoproxil, tenofovirafenamid, efavirenz, etravirin, nevirapin og maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (bruges til behandling af hepatitis C)
- sildenafil, vardenafil eller tadalafil (anvendes af mænd til at behandle impotens (erektile dysfunktion))
- hvis du tager p-piller. Du skal også anvende et ekstra eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom).
- medicin, der bruges til at behandle sygdomme, der er forbundet med syreindholdet i maven ("halsbrand") (f.eks. antacida (syreneutraliserende), H₂-hæmmere som f.eks. famotidin og protonpumpehæmmer som f.eks. omeprazol)
- disopyramid, flecainid, mexiletin, propafenon, digoxin, bosentan, amlodipin, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil, diltiazem, metoprolol og timolol (medicin til at sænke blodtrykket og til at nedsætte eller korrigere hjerterytmen (pulsen))
- atorvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin og rosuvastatin (bruges til at sænke kolesterolindholdet i blodet)
- salmeterol (bruges til at behandle astma)
- ciclosporin, tacrolimus og sirolimus (medicin, der anvendes til at svække kroppens immunsystem)
- visse antibiotika (rifabutin, clarithromycin)
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol og fluconazol (svampemidler)

- metformin (bruges til at behandle type 2-sukkersyge)
- warfarin, apixaban, edoxaban, clopidogrel og rivaroxaban (anvendes til at mindske risikoen for blodpropper)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastin og vincristin (bruges til at behandle kræft)
- trazodon (bruges til at behandle depression)
- perphenazin, risperidon, thioridazin, midazolam (givet som injektion), buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam og zolpidem (anvendes til at behandle lidelser i nervesystemet)
- buprenorphin (anvendes mod smerter og til at behandle opioidafhængighed)

Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du bruger: kortikosteroider herunder dexamethason, betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon. Disse lægemidler anvendes til behandling af allergier, astma, inflammatoriske (betændelseslignende) tarmsygdomme, inflammatoriske tilstande i øjne, led og muskler samt andre inflammatoriske tilstande. Du må kun bruge disse lægemidler, hvis andre lægemidler ikke kan anvendes, og kun efter en lægelig vurdering og under tæt lægelig overvågning for kortikosteroid-bivirkninger.

Graviditet og amning

EVOTAZ bør ikke anvendes under graviditeten, da lægemiddelkoncentrationen i dit blod kan være lavere under graviditeten og muligvis ikke længere er høj nok til at kontrollere hiv. Din læge vil muligvis udskrive anden medicin, hvis du bliver gravid, mens du tager EVOTAZ.

Atazanavir, som er et stof i EVOTAZ, udskilles i modermælken hos mennesker. Det vides ikke, om cobicistat, som er det andet stof i EVOTAZ, udskilles i modermælken hos mennesker, men det er påvist hos dyr, at det udskilles i mælken. Kvinder bør ikke amme deres barn, mens de tager EVOTAZ.

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, **bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter har oplevet svimmelhed, når de tager atazanavir eller cobicistat, som er de aktive stoffer i EVOTAZ. Hvis du føler dig svimmel eller uklar, må du ikke køre bil, betjene værktøj eller maskiner, og du skal straks kontakte lægen.

3. Sådan skal du tage EVOTAZ

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Sådan kan du være sikker på, at medicinen virker bedst muligt, og risikoen for, at hiv-viruset udvikler resistens over for behandlingen, er mindre.

Den anbefalede dosis af EVOTAZ til voksne og unge (i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 35 kg) er en tablet dagligt, taget gennem munden i forbindelse med et måltid og i kombination med anden hiv-medicin. Tabletterne smager dårligt, og du skal derfor synke tabletten hel; du må ikke knuse eller tygge tabletterne. Dette er med til at sikre, at du får den fulde dosis.

Hvis du har taget for meget EVOTAZ

Hvis du ved en fejltagelse har taget mere af EVOTAZ, end lægen har foreskrevet, skal du kontakte din læge eller nærmeste hospital og bede om råd.

Hvis du har glemt at tage EVOTAZ

Hvis du har glemt at tage en dosis inden for 12 timer efter det tidspunkt, du normalt tager EVOTAZ, skal du tage tabletten med mad så hurtigt som muligt. Derefter tages den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du har glemt at tage en dosis i 12 timer eller længere efter det tidspunkt, du normalt tager EVOTAZ, skal du ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis til sædvanlig tid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Det er vigtigt, at du ikke glemmer at tage EVOTAZ eller anden hiv-medicin.

Hvis du holder op med at tage EVOTAZ

Du må ikke holde op med at tage EVOTAZ uden at have talt med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Kontakt lægen, hvis du lægger mærke til ændringer i dit helbred.

Følgende bivirkninger kan forekomme ved behandling med EVOTAZ

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
- kvalme

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet
- opkastning, diarre, mavesmerter eller ubehag, fordøjelsesbesvær, oppustet eller udspilet mave, luft i maven (flatulens)
- hovedpine, svimmelhed
- ekstrem træthed
- øget appetit, smagsforstyrrelse, tør mund
- søvnbesvær, unormale drømme, søvnighed
- udslæt

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- livstruende uregelmæssige hjerteslag (puls) (torsades de pointes)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- leverbetændelse
- betændelse i bugspytkirtlen, betændelse i maven
- allergiske reaktioner, som omfatter udslæt, en høj temperatur, forhøjede niveauer af leverenzymet set ved blodprøver, forhøjet antal af visse hvide blodlegemer (eosinofili) og/eller forstørrede lymfekirtler (se afsnit 2)
- voldsom hævelse af huden og andre væv, oftest læber og øjne
- besvimelse, højt blodtryk
- brystmerter, utilpashed, feber
- åndenød
- nyresten, nyrebetændelse, blod i urinen, for meget protein i urinen, hyppig vandladning, kronisk nyresygdom (hvor godt dine nyrer fungerer)
- galdesten
- svind af muskelmasse, ledsmerter, muskelsmerter
- brystforstørrelse hos mænd
- depression, angst, søvnforstyrrelser
- usædvanlig træthed eller svaghed
- manglende appetit, vægttab, vægtstigning
- desorientering, hukommelsestab
- følelsesløshed, svaghed, prikken eller smerter i arme og ben
- sår i munden og forkølelsessår
- kløende udslæt, usædvanligt hårtab eller -udtynding, kløe

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- allergiske reaktioner, der omfatter alvorligt hududslæt, forhøjet temperatur og forstørrede lymfekirtler) (Stevens-Johnsons syndrom, se afsnit 2).
- hurtige eller uregelmæssige hjerteslag (puls) (QTc-forlængelse)
- forstørrelse af lever og milt
- betændelse i galdeblæren
- nyresmerter
- hævelser
- udslæt med blæredannelse under huden, hududslæt, udvidelse af blodårerne
- unormal gang
- muskelsmerter, muskelømhed eller muskelsvaghed, der ikke er forårsaget af motion

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EVOTAZ indeholder

- Aktive stoffer: atazanavir og cobicistat. En filmovertrukket tablet indeholder 300 mg atazanavir (som sulfat) og 150 mg cobicistat.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne - cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460(i)), croscarmellosenatrium (E468), natriumstivelsesglycolat, crospovidon (E1202), stearinsyre (E570), magnesiumstearat (E470b), hydroxypropylcellulose (E463), silica (E551)
Filmovertræk - hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose, E464), titandioxid (E171), talcum (E553b), triacetin (E1518), rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

EVOTAZ filmovertrukne tabletter er pink, ovale, bikonvekse med omtrentlige dimensioner på 19 mm x 10,4 mm og præget med "3641" på den ene side og glat på den anden side.

EVOTAZ filmovertrukne tabletter fås i beholder med 30 tabletter. Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: Yderkarton med 1 tabletbeholder indeholdende 30 filmovertrukne tabletter og yderkarton med 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i alle lande.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Fremstillere

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/>.