▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

EVOTAZ 300 mg/150 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Atazanavirsulfat entsprechend 300 mg Atazanavir und 150 mg Cobicistat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Rosafarbene, ovale, bikonvexe, ca. 19 mm x 10,4 mm große Filmtablette mit Prägung „3641“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EVOTAZ ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1- infizierten Erwachsenen indiziert. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen, mit Resistenz gegen Atazanavir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette EVOTAZ einmal täglich zum Essen (siehe Abschnitt 5.2).

Hinweis zu versäumten Dosen

Wenn die Einnahme von EVOTAZ um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt wird, sollen die Patienten angewiesen werden, die verschriebene Dosis EVOTAZ unverzüglich zusammen mit Nahrung einzunehmen. Wenn das Versäumnis später als 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit bemerkt wird, sollte die versäumte Dosis nicht nachgeholt, sondern mit dem üblichen Dosierungsschema fortgefahren werden.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Aufgrund der sehr geringen Elimination von Cobicistat and Atazanavir durch die Niere, sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen für EVOTAZ bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.
Für Dialyse-Patienten wird die Einnahme von EVOTAZ nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Es wurde gezeigt, dass Cobicistat die Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt, ohne die glomeruläre Funktion der Niere zu beeinträchtigen. Eine Behandlung mit EVOTAZ sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, wenn für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z.B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofovirdisoproxilfumarat oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Hinsichtlich der Anwendung von EVOTAZ bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.
Atazanavir und Cobicistat werden durch das hepatische System metabolisiert. Atazanavir sollte bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit mittlerer (Child-Pugh-Klasse B) bis schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung darf Atazanavir jedoch nicht angewendet werden. Für Cobicistat ist bei Patienten mit leichter oder mittlerer Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich.
Cobicistat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen.
EVOTAZ sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. EVOTAZ darf bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 3 Monaten darf EVOTAZ nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der. Sicherheit bestehen. Diese betreffen insbesondere das potenzielle Risiko eines Kernikterus in Verbindung mit Atazanavir.
Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVOTAZ bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

EVOTAZ wird einmal täglich zum Essen eingenommen (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette sollte im Ganzen geschluckt werden. Sie darf nicht zerkaut, gebrochen oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Gleichzeitige Anwendung mit nachstehenden Arzneimitteln, die starke Induktoren der CYP3A4- Isoform von Cytochrom-P450 sind, da dies zu einem Wirksamkeitsverlust führen kann (siehe Abschnitt 4.5):

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (Antiepileptika)
- Johanniskraut (Hypericum perforatum) (ein pflanzliches Mittel).
- Rifampicin (ein antimykobakteriell wirkendes Mittel)

Gleichzeitige Anwendung mit nachstehenden Arzneimitteln, da dies zu schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.5):

- Colchicin, wenn es bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung angewendet wird (Mittel gegen Gicht) (siehe Abschnitt 4.5)
- Sildenafil, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 für die gleichzeitige Anwendung bei der Behandlung der erektilen Dysfunktion), Avanafil (PDE5-Inhibitoren)
- Simvastatin und Lovastatin (HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren) (siehe Abschnitt 4.5)
- Substrate von CYP3A4 oder die UGT1A1-Isoform von UDP-Glucuronyltransferase mit geringer therapeutischer Breite:
  - Alfuzosin (Alpha-1-Adrenorezeptorantagonist)
  - Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Chinidin, systemisch angewendetes Lidocain (Antiarrhythmika/antianginöse Mittel)
  - Astemizol, Terfenadin (Antihistaminika)
  - Cisaprid (ein die gastrointestinale Motilität beeinflussendes Mittel)
  - Ergot-Derivative (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergonovin)
  - Pimozid, Quetiapin (Antipsychotika/Neuroleptika) (siehe Abschnitt 4.5)
  - Ticagrelor (Thrombozytenaggregationsinhibitor)
  - Triazolam, oral angewendetes Midazolam (Sedativa/Hypnotika) (zu Hinweisen für parenteral angewendetes Midazolam, siehe Abschnitt 4.5).

Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien getroffen werden.
Die Entscheidung zur Anwendung von EVOTAZ bei erwachsenen Patienten sollte anhand einer Untersuchung der individuellen Virenresistenz und der Behandlungsvorgeschichte der Patienten getroffen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Begleiterkrankungen

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von EVOTAZ ist bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. EVOTAZ sollte Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Atazanavir

Atazanavir wird vorwiegend über die Leber metabolisiert und bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Atazanavir wurde bei Patienten mit bestehender signifikanter Lebererkrankung nicht untersucht. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere und potenziell letale hepatische Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B und C wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dieser Arzneimittel verwiesen.
Patienten mit früherer Leberfunktionsstörung oder mit chronischer aktiver Hepatitis zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger Veränderungen der Leberfunktion und sollten gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erwogen werden.

Cobicistat

Cobicistat wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

EVOTAZ wird für Dialyse-Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 and 5.2).

Auswirkung auf die berechnete Kreatinin-Clearance

Es wurde gezeigt, dass Cobicistat die Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dies muss berücksichtigt werden, wenn EVOTAZ bei Patienten angewendet wird, bei denen die Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über das weitere klinische Vorgehen, einschließlich einer Dosisanpassung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, zu entscheiden. Für weitergehende Informationen

wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cobicistat verwiesen.
Eine Behandlung mit EVOTAZ sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, wenn für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z.B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofovirdisoproxilfumarat oder Adefovir; siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).
Da Atazanavir und Cobicistat in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse maßgeblich entfernt werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Zurzeit liegen unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Cobicistat im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofovirdisoproxilfumarat ohne Cobicistat enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

QT-Verlängerung

Dosisabhängige asymptomatische Verlängerungen des PR-Intervalls wurden in klinischen Studien mit Atazanavir (ein Bestandteil von EVOTAZ) beobachtet. Daher ist Vorsicht geboten bei Arzneimitteln, die bekannt dafür sind, PR-Prolongationen zu induzieren. Bei Patienten mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen am Herzen (atrioventrikulärer oder komplexer Schenkel-Block zweiten oder höheren Grades) sollte EVOTAZ vorsichtig angewendet werden und nur, wenn der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.1). Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von EVOTAZ zusammen mit Arzneimitteln, die potenziell zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können und/oder bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren (Bradykardie, kongenitale QT-Verlängerung, Elektrolyt-Ungleichgewicht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3)).

Hämophilie-Patienten

Es liegen Berichte über vermehrte Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei Patienten mit Hämophilie A und B vor, die mit Protease-Inhibitoren behandelt wurden. Einigen dieser Patienten wurde zusätzlich Faktor VIII gegeben. In über der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Protease-Inhibitor-Behandlung fortgesetzt oder nach Absetzen wieder aufgenommen. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkungsmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt. Hämophile Patienten sollten daher auf die Möglichkeit vermehrter Blutungen hingewiesen werden.

Fettumverteilung und Stoffwechselstörungen

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Fettumverteilung (Lipodystrophie) bei HIV- Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnis über den Mechanismus ist unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen viszeraler Lipomatose und Protease-Inhibitoren und Lipoatrophie und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Hemmern hergestellt. Ein erhöhtes Risiko für eine Lipodystrophie wurde mit individuellen Faktoren, wie höherem Alter und mit arzneimittelabhängigen Faktoren wie eine länger andauernde antiretrovirale Behandlung und den damit verbundenen metabolischen Störungen assoziiert. Bei der klinischen Untersuchung sollte auf körperliche Anzeichen von Fettumverteilung geachtet werden.
Die antiretrovirale Kombinationstherapie (CART) (einschließlich der, die Atazanavir enthält), wird mit Dyslipidämie in Verbindung gebracht. Eine Messung der Serumlipide im Nüchternzustand und des Blutzuckers sollte in Betracht gezogen werden. Lipidstörungen sollten entsprechend der klinischen Situation behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).
In klinischen Studien wurde gezeigt dass durch Atazanavir Dyslipidämien zu einem wesentlich geringeren Grad induziert werden als bei Vergleichspräparaten. Ob sich dieser Befund klinisch auswirkt, wurde mangels spezifischer Studien zum kardiovaskulären Risiko nicht gezeigt. Die Wahl der antiretroviralen Therapie muss sich prinzipiell nach der antiviralen Wirksamkeit richten. Es wird empfohlen, Standardleitlinien zur Behandlung der Dyslipidämie zu Rate zu ziehen.

Hyperglykämie

Über neu auftretenden Diabetes mellitus, Hyperglykämie und Exazerbationen eines bestehenden Diabetes mellitus wurde bei mit Protease-Inhibitoren behandelten Patienten berichtet. Bei einigen dieser Patienten kam es zu einer schweren Hyperglykämie, in einigen Fällen kam eine Ketoazidose dazu. Viele Patienten hatten weitere Erkrankungen, von denen einige die Behandlung mit Arzneimitteln erforderten, die mit der Entstehung von Diabetes oder Hyperglykämie in Zusammenhang gebracht werden.

Hyperbilirubinämie

Bei Patienten, die mit Atazanavir behandelt wurden, ist eine reversible Erhöhung des indirekten (unkonjugierten) Bilirubins, bedingt durch Hemmung der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT), aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Erhöhung der Lebertransaminasen, die gemeinsam mit erhöhtem Bilirubin bei Patienten unter EVOTAZ auftritt, sollte hinsichtlich einer anderen Ätiologie abgeklärt werden. Eine alternative antiretrovirale Therapie zu EVOTAZ sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gelbsucht oder ein skleraler Ikterus für den Patienten nicht akzeptabel ist.
Indinavir ist ebenfalls mit einer indirekten (unkonjugierten) Hyperbilirubinämie durch UGT-Inhibition assoziiert. Eine Kombination von EVOTAZ und Indinavir wurde nicht untersucht, und die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Cholelithiasis

Bei mit Atazanavir behandelten Patienten wurden Fälle von Cholelithiasis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten mussten für eine weiterführende Behandlung hospitalisiert werden und bei einigen traten Komplikationen auf. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Cholelithiasis auftreten, kann eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Nephrolithiasis

Bei mit Atazanavir behandelten Patienten wurden Fälle von Nephrolithiasis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten mussten für eine weiterführende Behandlung hospitalisiert werden und bei einigen traten Komplikationen auf. In einigen Fällen war die Nephrolithiasis mit akutem Nierenversagen oder Niereninsuffizienz verbunden. Wenn Anzeichen oder Symptome einer
Nephrolithiasis auftreten, kann eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) an einer schwerwiegenden Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch Pneumocystis carinii. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie
z.B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet.
Patienten sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

Hautausschlag und damit assoziierte Syndrome

Hautausschläge verlaufen gewöhnlich als leichte bis mittlere makulopapulöse Exantheme, die in den ersten 3 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Atazanavir (ein Bestandteil von EVOTAZ) auftreten.
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme, toxische Exantheme und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden bei Patienten, die Atazanavir erhielten, berichtet. Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen hin überwacht werden. EVOTAZ oder andere Arzneimittel, die Atazanavir enthalten sollten abgesetzt werden, wenn sich ein schwerer Hautausschlag entwickelt.
Die besten Ergebnisse beim Umgang mit solchen Ereignissen werden durch frühzeitige Diagnose und sofortiges Absetzen aller verdächtiger Arzneimittel erzielt. Wenn der Patient ein SJS oder DRESS entwickelt hat, das mit der Einnahme von EVOTAZ assoziiert ist, darf die Behandlung mit EVOTAZ nicht wieder aufgenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit antiretroviralen Arzneimitteln

EVOTAZ ist für die gleichzeitige Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-1-Infektion indiziert. EVOTAZ darf nicht in Kombination mit Präparaten eigesetzt werden, die die gleichen Wirkstoffe (Atazanavir und Cobicistat) enthalten, oder mit Präparaten mit fixer Dosierung, die Cobicistat enthalten. EVOTAZ darf nicht in Kombination mit einem anderen antiretroviralen Arzneimittel angewendet werden, das eine pharmakokinetische Verstärkung benötigt (z.B. ein anderer Protease-Inhibitor oder Elvitegravir), da für derartige Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen vorliegen und diese zu einer verringerten Plasmakonzentration von Atazanavir und/oder des anderen antiretroviralen Wirkstoffs führen können. Dies kann einen Verlust an therapeutischer Wirkung und die Entwicklung von Resistenzen zur Folge haben. Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit anderen Protease-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Da Atazanavir ein Bestandteil von EVOTAZ ist, wird die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Nevirapin oder Efavirenz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
EVOTAZ soll in Kombination mit Ritonavir oder Arzneimitteln, die Ritonavir enthalten, aufgrund der ähnlichen pharmakologischen Wirkung von Cobicistat und Ritonavir auf CYP3A nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Atazanavir wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert. Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Dies kann, neben einer herabgesetzten Plasmakonzentration von Atazanavir durch die Induktion von CYP3A4, auch zu verringerten Plasmakonzentrationen von Cobicistat führen mit Cobicistat-Plasmaspiegeln, die für eine an-

gemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von Atazanavir nicht ausreichen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich Atazanavir). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potenziell zu schweren, lebensbedrohlichen oder tödlich verlaufenden Ereignissen führen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von Atazanavir und Cobicistat vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atazanavir und Cobicistat führt (siehe Abschnitt 4.5).
Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird von mit Ritonavir geboostertem Atazanavir auf EVOTAZ umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit EVOTAZ Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.5).
Cobicistat ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).
Da Atazanavir Bestandteil von EVOTAZ ist, wird die Kombination von EVOTAZ mit Atorvastatin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

Bei der Verschreibung von PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil oder Avanafil) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die EVOTAZ erhalten, sollte besondere Vorsicht angewandt werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von EVOTAZ mit diesen Arzneimitteln ist zu erwarten, dass sich ihre Konzentrationen wesentlich erhöhen und zu mit PDE5 assoziierten Nebenwirkungen führen können wie z.B. Hypotonie, Sehstörungen und Priapismus (siehe
Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und EVOTAZ wird nicht empfohlen, es sei denn, eine Risiko-Nutzen-Analyse rechtfertigt die Verwendung von Voriconazol (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Warfarin kann aufgrund erhöhter Warfarin- Plasmakonzentrationen potenziell schwere und/oder lebensbedrohliche Blutungen auslösen. Es wird empfohlen, die INR (International Normalized Ratio) zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) wird aufgrund verringerter Löslichkeit von Atazanavir bei dem durch PPIs verursachten Anstieg des Magen-pH- Werts nicht empfohlen (Abschnitt 4.5).

Vorschriften zur Kontrazeption

Bezüglich der Anwendung von EVOTAZ zusammen mit oralen Kontrazeptiva kann keine Dosierungsempfehlung ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine andere Form der Empfängnisverhütung (nicht hormonell) ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für EVOTAZ wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da EVOTAZ Atazanavir und Cobicistat enthält, könnten alle Wechselwirkungen, die bei diesen Einzelwirkstoffen festgestellt wurden, auch unter EVOTAZ auftreten.
Komplexe oder unbekannte Arzneimittel-Wechselwirkungsmechanismen erlauben keinen Rückschluss aus den Wechselwirkungen von Ritonavir auf bestimmte Wechselwirkungen von Cobicistat. Die Empfehlungen für eine gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit anderen Arzneimitteln können sich deshalb unterscheiden, je nachdem ob Atazanavir mit Ritonavir oder mit Cobicistat geboostert wird. Insbesondere ist mit Cobicistat geboostertes Atazanavir empfindlicher für CYP3A-Induktion (siehe Abschnitt 4.3 und die Wechselwirkungstabelle). Vorsicht ist auch geboten zu Behandlungsbeginn, wenn der pharmakokinetische Verstärker von Ritonavir auf Cobicistat umgestellt wird (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die die Atazanavir/Cobicistat-Exposition beeinflussen

Atazanavir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert.
Cobicistat ist ein CYP3A-Substrat und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert.

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A sind, (wie Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut [Hypericum perforatum]) kann zu verringerten Plasmakonzentrationen von Atazanavir und/oder Cobicistat führen, was den Verlust der therapeutischen Wirkung and mögliche Resistenzentwicklung gegen Atazanavir zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 1).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Arzneimitteln, die Ritonavir oder Cobicistat enthalten, welche starke Inhibitoren von CYP3A sind, kann zur zusätzlichen Verstärkung und Erhöhung der Plasmakonzentration von Atazanavir führen.
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Plasmakonzentration von Atazanavir und/oder Cobicistat erhöhen. Einige Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol (siehe Tabelle 1).
Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Arzneimitteln, die mittelstarke bis schwache Induktoren von CYP3A sind, kann die Plasmakonzentration von Atazanavir und/oder Cobicistat verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie möglicher Resistenzentwicklung gegen Atazanavir führen kann. Einige Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem Etravirin, Nevirapin, Efavirenz, Boceprevir, Telaprevir, Fluticason und Bosentan (siehe Tabelle 1).
Arzneimittel, die durch Atazanavir/Cobicistat beeinflusst werden
Atazanavir ist ein CYP3A4- und UGT1A1-Inhibitor. Atazanavir ist ein schwacher bis mäßiger CYP2C8-Inhibitor. Es wurde gezeigt, dass Atazanavir in vivo weder seinen eigenen Metabolismus noch die Biotransformation einiger Arzneimittel erhöht, die durch CYP3A4 metabolisiert werden.
Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6- Inhibitor. Cobicistat hemmt das Transporter P-Glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3.
Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 inhibiert.
Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP3A4 oder P-gp induziert. Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1.
Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, eine geringe therapeutische Breite haben und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergehen, sind zusammen mit EVOTAZ kontraindiziert. Zu diesem Arzneimitteln zählen Alfuzosin, Amiodaron, Astemizol, Bepridil, Cisaprid, Colchicin, Dronedaron, Mutterkorn-Derivate (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergonovin), Lovastatin, oral angewendetes Midazolam, Pimozid, Quetiapin, Chinidin, Simvastatin, Sildenafil (bei Anwendung zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie) Avanafil, systemisches Lidocain, Ticagrelor, Terfenadin und Triazolam (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 1).
Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ sind erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln zu erwarten, die durch CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 und/oder UGT1A1 metabolisiert werden. Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die Substrate der Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.4).
Klinisch signifikante Wechselwirkungen zwischen EVOTAZ und Substraten von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 oder CYP2C19 sind nicht zu erwarten.
Wechselwirkungstabelle
Wechselwirkungen zwischen EVOTAZ und anderen Arzneimitteln sind in nachstehender Tabelle 1 aufgeführt (ein Anstieg wird als "↑", ein Abfall als "↓" und keine Veränderung als "↔" dargestellt). Die in Tabelle 1 aufgeführten Empfehlungen beruhen entweder auf Wechselwirkungsstudien von nicht geboostertem Atazanavir, mit Ritonavir oder Cobicistat geboostertem Atazanavir oder vermuteten Wechselwirkungen aufgrund der Größenordnung der Wechselwirkung und dem Potenzial für schwere Nebenwirkungen oder Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von EVOTAZ. Sofern verfügbar werden 90%-Konfidenzintervalle (CI) in Klammern angegeben. Die in Tabelle 1 aufgeführten Studien wurden, sofern nicht anders angegeben, bei gesunden Probanden durchgeführt.
Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen EVOTAZ und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Behandlungsgebiet	***Wechselwirkung***	***Empfehlungen bzgl. gleichzeitiger Anwendung***
Antiretrovirale Arzneimittel		
Protease-Inhibitoren: EVOTAZ wird nicht zur Anwendung zusammen mit anderen Protease-Inhibitoren empfohlen, weil die gleichzeitige Anwendung möglicherweise keine adäquate Protease-Inhibitor-Exposition liefert.		
Indinavir	Indinavir ist mit einer indirekten, unkonjugierten Hyperbilirubinämie durch UGT- Inhibition assoziiert.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Indinavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Nukleosid-/Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg zweimal täglich + Zidovudin 300 mg zweimal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir wurde keine signifikante Auswirkung auf die Konzentration von Lamivudin und	Basierend auf diesen Daten und da durch Cobicistat keine signifikante Beeinträchtigung der Pharmakokinetik von NRTIs zu erwarten ist, ist

	Zidovudin beobachtet.	auch für die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit diesen Arzneimitteln nicht zu erwarten, dass es die Exposition der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel signifikant verändert.
Didanosin (gepufferte Tabletten) 200 mg/ Stavudin 40 mg, beide als Einzeldosis (Atazanavir 400 mg Einzeldosis)	Atazanavir, gleichzeitige Anwendung mit ddI+d4T (nüchtern) Atazanavir AUC ↓ 87% (↓ 92% ↓ 79%) Atazanavir C_{max} ↓ 89% (↓ 94% ↓ 82%) Atazanavir C_{min} ↓ 84% (↓ 90% ↓ 73%) Atazanavir, 1 Std. nach ddI+d4T (nüchtern) Atazanavir AUC ↔ 3% (↓ 36% ↑ 67%) Atazanavir C_{max} ↑ 12% (↓ 33% ↑ 18%) Atazanavir C_{min} ↔ 3% (↓ 39% ↑ 73%) Die Atazanavir-Konzentrationen waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin (gepufferte Tabletten) und Stavudin stark vermindert. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir mit zunehmendem pH-Wert, bedingt durch das Antazidum in den gepufferten Didanosin-Tabletten. Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Didanosin- und Stavudin-Konzentrationen beobachtet.	Didanosin sollte nüchtern 2 Stunden nach der Einnahme von EVOTAZ (welches mit einer Mahlzeit einzunehmen ist) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Stavudin die Exposition von Stavudin signifikant ändert.
Didanosin (magensaftresistente Hartkapseln) 400 mg Einzeldosis (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Didanosin (mit einer Mahlzeit) Didanosin AUC ↓ 34% (↓ 40% ↓ 26%) Didanosin C_{max} ↓ 36% (↓ 45% ↓ 26%) Didanosin C_{min} ↑ 13% (↓ 9% ↑ 41%) Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Atazanavir- Konzentration bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin (magensaftresistente Hartkapseln) beobachtet. Die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verringerte jedoch die Didanosin- Konzentration.	
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Atazanavir AUC ↓ 25% (↓ 30% ↓ 19%) Atazanavir C_{max} ↓ 21% (↓ 27% ↓ 14%) Atazanavir C_{min} ↓ 40% (↓ 48% ↓ 32%) Tenofovir: AUC: ↑ 24% (↑ 21% ↑ 28%) C_{max}: ↑ 14% (↑ 8% ↑ 20%)	Tenofovir kann die AUC und C_{min} von Atazanavir verringern. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tenofovir wird empfohlen, EVOTAZ und 300 mg Tenofovir mit dem Essen einzunehmen. Atazanavir erhöht die Konzentration von Tenofovir. Eine höhere Konzentration könnte die Tenofovir-

	C_{min}: ↑ 22% (↑ 15% ↑ 30%) Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Cobicistat die Plasmakonzentration von Tenofovir erhöht. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C_{min}: ↑ 55% Der Wechselwirkungsmechanismus zwischen Atazanavir und Tenofovir ist nicht bekannt.	bedingten Nebenwirkungsreaktionen verstärken, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Tenofovir erhalten, sollten auf Tenofovir-bedingte Nebenwirkungsreaktionen kontrolliert werden.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Atazanavir Atazanavir AUC ↓ 74% (↓ 78% ↓ 68%) Atazanavir C_{max} ↓ 59% (↓ 77% ↓ 49%) Atazanavir C_{min} ↓ 93% (↓ 95% ↓ 90%)	EVOTAZ wird nicht zur gleichzeitigen Anwendung mit Efavirenz empfohlen. Efavirenz senkt die Konzentration von Atazanavir und voraussichtlich auch die Plasmakonzentration von Cobicistat. Dies könnte zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EVOTAZ sowie zu einer Resistenzentwicklung gegen Atazanavir führen (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz 600 mg Einzeldosis (Cobicistat 150 mg einmal täglich)	Efavirenz: AUC: ↔ 7% (↓ 11% ↓ 3%) C_{max}: ↓ 13% (↓ 20% ↓ 6%) C_{min}: Nicht bestimmt Der Wechselwirkungsmechanismus zwischen Efavirenz und Atazanavir oder Efavirenz und Cobicistat ist eine Induktion von CYP3A4 durch Efavirenz.	
Etravirin	Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und EVOTAZ die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und Cobicistat verringert. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Induktion von CYP3A4 durch Etravirin.	EVOTAZ wird nicht zur gleichzeitigen Anwendung mit Etravirin empfohlen, da dies zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung gegen Atazanavir führen kann.
Nevirapin 200 mg zweimal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) Bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studie	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%) Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und Cobicistat die Plasmakonzentration von Cobicistat verringert und von Nevirapin möglicherweise erhöht. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Induktion von CYP3A4 durch Nevirapin und eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	EVOTAZ wird nicht zur gleichzeitigen Anwendung mit Etravirin empfohlen und könnte zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EVOTAZ sowie zu einer Resistenzentwicklung gegen Atazanavir führen. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und EVOTAZ die Plasmakonzentration von Nevirapin erhöht, wodurch die Gefahr einer Nevirapin-assoziierten Toxizität gesteigert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Es ist zu erwarten, dass sich durch EVOTAZ die Plasmakon-	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Rilpivirin kann ohne

	zentrationen von Rilpivirin erhöhen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Induktion von CYP3A.	Dosierungsanpassung durchgeführt werden, da der erwartete Anstieg der Rilpivirinkonzentration als nicht klinisch relevant betrachtet wird.
Integrase-Inhibitoren		
Dolutegravir	Es ist zu erwarten, dass sich durch EVOTAZ die Plasmakonzentrationen von Dolutegravir erhöhen. Es ist nicht zu erwarten, dass Dolutegravir die Pharmakokinetik von EVOTAZ beeinflusst. Der Wechselwirkungsmechanismus ist die Inhibition von UGT1A1 durch Atazanavir.	EVOTAZ und Dolutegravir können ohne Dosierungsanpassung angewendet werden.
Raltegravir 400 mg zweimal täglich (Atazanavir 400 mg)	Raltegravir AUC ↑ 72% Raltegravir C_{max} ↑ 53% Raltegravir C_{12hr} ↑ 95% Der Mechanismus ist eine Hemmung von UGT1A1 durch Atazanavir.	Für Raltegravir ist keine Dosierungsanpassung erforderlich, wenn es gleichzeitig mit EVOTAZ angewendet wird.
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc	Maraviroc ist ein CYP3A- Substrat. Seine Plasmakonzentration erhöht sich, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird. Es ist nicht zu erwarten, dass Maraviroc die Konzentrationen von Atazanavir und Cobicistat beeinflusst. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Wenn Maraviroc und EVOTAZ gleichzeitig angewendet werden, sollte Maraviroc in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich angewendet werden. Weitere Einzelheiten hierzu sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Maraviroc zu entnehmen.
HCV-Protease-Inhibitoren		
Boceprevir 800 mg dreimal täglich (Atazanavir 300 mg/ Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Boceprevir AUC ↔ 5% Boceprevir C_{max} ↔ 7% Boceprevir C_{min} ↔ 18% Atazanavir AUC ↓ 35% Atazanavir C_{max} ↓ 25% Atazanavir C_{min} ↓ 49% Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Atazanavir/Ritonavir hat zur verringerten Exposition gegenüber Atazanavir und Ritonavir geführt. Der Wechselwirkungsmechanismus ist nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und EVOTAZ wird nicht empfohlen.
Simeprevir	Es ist zu erwarten, dass EVOTAZ die Plasmakonzentrationen von Simeprevir erhöht. Simeprevir kann die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und/oder Cobicistat erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Simeprevir und EVOTAZ wird nicht empfohlen.

	Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A.	
Telaprevir 750 mg dreimal täglich (Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg einmal täglich)	Telaprevir AUC ↓ 20% (↓ 24% ↓ 15%) Telaprevir C_{max} ↓ 21% (↓ 26% ↓ 16%) Telaprevir C_{min} ↓ 15% (↓ 25% ↓ 2%) Atazanavir AUC ↑ 17% (↓ 3% ↑ 43%) Atazanavir C_{max} ↓ 15% (↓ 27% ↓ 2%) Atazanavir C_{min} ↑ 85% (↑ 40% ↑ 144%)	Für Telaprevir ist keine Dosierungsanpassung erforderlich, wenn es gleichzeitig mit EVOTAZ angewendet wird. Klinische und Laborüberwachung auf Hyperbilirubinämie wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg dreimal täglich (Cobicistat 150 mg einmal täglich in Kombination mit Elvitegravir)	Telaprevir AUC ↔ Telaprevir C_{max} ↔ Telaprevir C_{min} ↔ Cobicistat AUC ↔ Cobicistat C_{max} ↔ Cobicistat C_{min} ↑ 232%	
Antibiotics		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Clarithromycin AUC ↑ 94% (↑ 75% ↑ 116%) Clarithromycin C_{max} ↑ 50% (↑ 32% ↑ 71%) Clarithromycin C_{min} ↑ 160% (↑ 135% ↑ 188%) 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%) Atazanavir AUC ↑ 28% (↑ 16% ↑ 43%) Atazanavir C_{max} ↔ 6% (↓ 7% ↑ 20%) Atazanavir C_{min} ↑ 91% (↑ 66% ↑ 121%) Clarithromycin kann die Konzentration von Atazanavir und Cobicistat erhöhen. Es ist zu erwarten, dass bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ die Exposition gegenüber Clarithromycin steigt. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Cobicistat und Clarithromycin.	Es sollten andere Antibiotika in Erwägung gezogen werden.
Antidiabetika		
Metformin	Cobicistat bewirkt eine reversible	Bei Patienten, die gleichzeitig

	Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von EVOTAZ erhöht sein.	EVOTAZ einnehmen, werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Metformin-Dosis empfohlen.
Antimykotika		
Ketoconazol 200 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Konzentrationen von Atazanavir beobachtet.	Vorsicht ist geboten. Für die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Ketoconazol oder
Itraconazol	Itraconazol ist wie Ketoconazol ein potenter Inhibitor und ein Substrat von CYP3A4. Die Konzentrationen von Ketoconazol, Itraconazol und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir, Cobicistat und Ketoconazol oder Itraconazol.	Itraconazol liegen keine besonderen Dosierungsempfehlungen vor. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die tägliche Dosis Ketoconazol oder Itraconazol 200 mg nicht übersteigen.
Voriconazol	Auswirkungen nicht bekannt	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit EVOTAZ angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ kann eine klinische Überwachung erforderlich sein.
Fluconazol 200 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir/ Ritonavir mit Fluconazol wurden die Konzentrationen von Atazanavir und Fluconazol nicht signifikant beeinflusst. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat kann die Konzentration von Fluconazol erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Gichttherapeutika		
Colchicin	Die Plasmakonzentration von Colchicin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte EVOTAZ nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden. ***Empfohlene Dosierung von Colchicin bei Anwendung mit EVOTAZ bei Patienten ohne Nieren- oder Leberfunktionsstörung:*** Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird eine Verringerung der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Colchicinbehandlung empfohlen, wenn eine Behandlung mit EVOTAZ erforderlich ist.
Mittel gegen Mykobakterien		
Rifabutin 150 mg zweimal wöchentlich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Rifabutin AUC ↑ 48% (↑ 19% ↑ 84%)* Rifabutin C_{max} ↑ 149% (↑ 103% ↑ 206%)* Rifabutin C_{min} ↑ 40% (↑ 5% ↑ 87%)*	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen

	25-O-Desacetylrifabutin AUC ↑ 990% (↑ 714% ↑ 1361%)* 25-O-Desacetylrifabutin C_{max} ↑ 677% (↑ 513% ↑ 883%)* 25-O-Desacetylrifabutin C_{min} ↑ 1045% (↑ 715% ↑ 1510%)* * Im Vergleich zu Rifabutin 150 mg einmal täglich allein. Gesamt Rifabutin und 25-O-Desacetylrifabutin AUC ↑ 119% (↑ 78% ↑ 169%).	(z.B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Bei Patienten, die die dreimalige wöchentliche Dosis von jeweils 150 mg nicht tolerieren, wird eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin auf 150 mg zweimal wöchentlich an festen Tagen empfohlen. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. Die offiziellen Leitlinien zur sachgemäßen Therapie von Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sind zu Rate zu ziehen.
Rifabutin 150 mg jeden 2. Tag /Elvitegravir 150 mg einmal täglich/Cobicistat 150 mg einmal täglich	Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66% Rifabutin: AUC: ↔ 8% C_{max}: ↔ 9% C_{min}: ↔ 6% 25-O-desacetylrifabutin: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394 % Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	
Rifampicin 600 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Rifampicin ist ein starker Induktor von CYP3A4, von dem gezeigt wurde, dass es eine Abnahme der Atazanavir-AUC um 72% hervorruft, was zu virologischen Versagen und Resistenzentwicklung führen kann. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Induktion von CYP3A4 durch Rifampicin.	Rifampicin verringert die Plasmakonzentration von Atazanavir erheblich, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EVOTAZ sowie zu einer Resistenzentwicklung gegen Atazanavir führen könnte. Die Kombination von Rifampicin und EVOTAZ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Säurehemmende Wirkstoffe		
H2-Rezeptor-Antagonisten		
Ohne Tenofovir		
Famotidin 20 mg zweimal täglich (Atazanavir 300 mg/ Ritonavir 100 mg einmal täglich) bei HIV- infizierten Patienten	Atazanavir AUC ↓ 18% (↓ 25% ↑ 1%) Atazanavir C_{max} ↓ 20% (↓ 32% ↓ 7%) Atazanavir C_{min} ↔ 1% (↓ 16% ↑ 18%)	***Für Patienten, die kein Tenofovir einnehmen:*** EVOTAZ einmal täglich sollte mit dem Essen und gleichzeitig mit einer Dosis des H2-Rezeptor- Antagonisten und/oder mindestens 10 Stunden später eingenommen werden. Die Dosis des H2- Rezeptor-Antagonisten sollte eine Dosis äquivalent zu zweimal täglich 20 mg Famotidin nicht übersteigen.
Mit Tenofovir 300 mg einmal täglich		
Famotidin 20 mg zweimal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg/Tenofovir 300 mg einmal täglich, gleichzeitige Anwendung)	Atazanavir AUC ↓ 10% (↓ 18% ↓ 2%) Atazanavir C_{max} ↓ 9% (↓ 16% ↓ 1%) Atazanavir C_{min} ↓ 19% (↓ 31% ↓ 6%) Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir, da H2-	***Für Patienten, die Tenofovir einnehmen,*** wird die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit einem H2-Rezeptor-Antagonisten nicht empfohlen.

	Blocker den pH-Wert im Magen erhöhen.	
Protonenpumpen-Inhibitoren		
Omeprazol 40 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich, 2 Stunden nach Omeprazol)	Atazanavir AUC ↓ 94% (↓ 95% ↓ 93%) Atazanavir C_{max} ↓ 96% (↓ 96% ↓ 95%) Atazanavir C_{min} ↓ 95% (↓ 97% ↓ 93%)	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen.
Omeprazol 40 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich, 2 Stunden nach Omeprazol)	Atazanavir AUC ↓ 76% (↓ 78% ↓ 73%) Atazanavir C_{max} ↓ 72% (↓ 76% ↓ 68%) Atazanavir C_{min} ↓ 78% (↓ 81% ↓ 74%)	
Omeprazol 20 mg einmal täglich vormittags (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich nachmittags, 12 Stunden nach Omeprazol)	Atazanavir AUC ↓ 42% (↓ 66% ↓ 25%) Atazanavir C_{max} ↓ 39% (↓ 64% ↓ 19%) Atazanavir C_{min} ↓ 46% (↓ 59% ↓ 29%) Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir, da durch Protonenpumpeninhibitoren der pH-Wert im Magen angehoben wird.	
Antazida		
Antazida und gepufferte Arzneimittel	Verringerte Atazanavir- Plasmaspiegel können in Folge eines erhöhten Magen-pH-Wertes auftreten, wenn Antazida, einschließlich gepufferter Arzneimittel, zusammen mit EVOTAZ eingenommen werden	EVOTAZ sollte zwei Stunden vor oder eine Stunde nach Antazida oder gepufferten Arzneimitteln eingenommen werden.
Alpha-1-Adrenorezeptorantagonisten		
Alfuzosin	Möglicherweise erhöhte Alfuzosinkonzentrationen, die zu Hypotonie führen können. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antikoagulanzien		
Warfarin	Die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ hat das Potenzial, einen Anstieg der Plasmakonzentration von Warfarin hervorzurufen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ hat das Potenzial, aufgrund der erhöhten Warfarin- Exposition schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Blutungen hervorzurufen, wurde jedoch nicht untersucht. Es wird eine Überwachung der INR-Werte (International Normalized Ratio) empfohlen.
Rivaroxaban	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Rivaroxaban kann zur erhöhten Exposition gegenüber Rivaroxaban und zu vermehrten Blutungen führen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 und P-gp durch Cobicistat.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Rivaroxaban ist zu vermeiden.

Dabigatran	Die Dabigatran-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ beeinflusst werden. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von P-gp durch Atazanavir und Cobicistat.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und P-gp-Hemmern wird eine klinische Überwachung empfohlen. Mit einem Blutgerinnungstest lassen sich Patienten identifizieren, deren Blutungsrisiko infolge einer gesteigerten Dabigatran-Exposition erhöht ist.
Ticagrelor	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Ticagrelor kann die Konzentrationen des Antikoagulanzmittels erhöhen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A und/oder P-Glykoprotein durch Atazanavir und Cobicistat.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Ticagrelor ist kontraindiziert. Es wird die Anwendung anderer Antikoagulanzmittel, die nicht durch CYP-Inhibition oder - Induktion beeinflusst werden (z.B. Prasugrel), empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).
Antiepileptika		
Carbamazepin ***Phenobarbital*** ***Phenytoin***	Es ist zu erwarten, dass diese Antiepileptika die Plasmakonzentrationen von Atazanavir und/oder Cobicistat verringern. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Induktion von CYP3A durch das Antiepileptikum.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit diesen Antiepileptika ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antihistaminika		
Astemizol ***Terfenadin***	EVOTAZ darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Astemizol und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antineoplastika und Immunsuppressiva		
Antineoplastika		
Irinotecan	Atazanavir hemmt die UGT und kann Auswirkungen auf den Metabolismus von Irinotecan haben, was zu einer erhöhten Irinotecan-Toxizität führen kann.	Wenn EVOTAZ zusammen mit Irinotecan angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig auf mit Irinotecan assoziierte Nebenwirkungsreaktionen überwacht werden.
Dasatinib ***Nilotinib*** ***Vinblastin*** ***Vincristin***	Die Konzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Cobicistat.	Die Konzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein, was potenziell auch zu vermehrtem Auftreten der mit diesen Krebsarzneimitteln üblicherweise einhergehenden Nebenwirkungen führen kann.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin ***Tacrolimus*** ***Sirolimus***	Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ wird eine engmaschigere Überwachung der therapeutischen Konzentrationen der Immunsuppressiva empfohlen.
Antipsychotika		
Pimozid ***Quetiapin***	Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein.	Die Kombination von Pimozid oder Quetiapin mit EVOTAZ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

	Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A durch Atazanavir und Cobicistat.	
Kardiovaskuläre Wirkstoffe		
Antiarrhythmika		
Disopyramid ***Flecainid*** ***Mexiletin*** ***Propafenon***	Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A durch Atazanavir und Cobicistat.	Die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ hat das Potenzial, schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungsreaktionen hervorzurufen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ ist Vorsicht geboten, und es wird eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen dieser Arzneimittel empfohlen.
Amiodaron ***Dronedaron*** ***Chinidin*** ***Systemisches Lidocain***	Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A durch Atazanavir und Cobicistat.	Amiodaron, Dronedaron, Chinidin und systemisches Lidocain haben eine geringe therapeutische Breite und sind aufgrund der möglichen CYP3A-Hemmung durch EVOTAZ kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Digoxin: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 41% C_{min}: nicht bestimmt Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von P-gp durch Cobicistat.	Die Plasma-Spitzenkonzentration von Digoxin ist bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ sollte die Digoxin-Dosis titriert und die Digoxinkonzentrationen überwacht werden. Zu Beginn sollte Digoxin in der niedrigsten Dosierung verschrieben werden.
Antihypertensiva		
Metoprolol ***Timolol***	Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP2D6 durch Cobicistat.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Betablocker mit EVOTAZ wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Calciumkanalblocker		
Bepridil	EVOTAZ darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben.	Die gleichzeitige Anwendung mit Bepridil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Diltiazem 180 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Diltiazem AUC ↑ 125% (↑ 109% ↑ 141%) Diltiazem C_{max} ↑ 98% (↑ 78% ↑ 119%) Diltiazem C_{min} ↑ 142% (↑ 114% ↑ 173%) Desacetyldiltiazem AUC ↑ 165% (↑ 145% ↑ 187%) Desacetyldiltiazem C_{max} ↑ 172% (↑ 144% ↑ 203%) Desacetyldiltiazem C_{min} ↑ 121% (↑ 102% ↑ 142%) Es wurde keine signifikante Auswirkung auf Atazanavir- Konzent-	Bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem mit Atazanavir, einem Bestandteil von EVOTAZ, ist die Exposition gegenüber Diltiazem und dem Metaboliten Desacetyl- Diltiazem erhöht. Eine anfängliche Dosisreduktion von Diltiazem um 50% sollte in Betracht gezogen werden und eine EKG- Überwachung wird empfohlen.

	rationen beobachtet. Im Vergleich zu Atazanavir allein war ein erhöhtes maximales PR- Intervall zu beobachten. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	
Amlodipin ***Felodipin*** ***Nicardipin*** ***Nifedipin*** ***Verapamil***	Die Konzentrationen dieser Calciumkanalblocker können bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Vorsicht ist geboten. Eine Dosistitration der Calciumkanalblocker sollte erwogen werden. Eine EKG-Überwachung wird empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit EVOTAZ wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.
Endothelinrezeptorantagonisten		
Bosentan	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Cobicistat kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat führen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Induktion von CYP3A4 durch Bosentan.	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von Cobicistat kann sich auch die Plasmakonzentration von Atazanavir verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Corticosteroide		
Fluticasonpropionat	Die gleichzeitige Anwendung von inhalativ oder nasal appliziertem Fluticason und EVOTAZ kann die Plasmakonzentration von Fluticason erhöhen, was zu einer verringerten Cortisolkonzentration im Serum führen kann. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Fluticasonpropionat oder anderen inhalativ oder nasal applizierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt die Risiken einer systemischen Anwendung von Corticosteroiden (siehe Abschnitt 4.4). Es sind insbesondere für die Langzeitanwendung andere Arzneimittel in Betracht zu ziehen.
Antidepressiva		
Andere Antidepressiva		
Trazodon	Die Plasmakonzentration von Trazodon kann bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Trazodon und EVOTAZ ist Vorsicht geboten. Es sollte eine niedrigere Dosis Trazodon in Betracht gezogen werden.
Erektile Dysfunktion		
PDE5-Inhibitoren		
Sildenafil ***Tadalafil*** ***Vardenafil*** ***Avanafil***	Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil werden durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ kann zu einer erhöhten Konzentration des PDE5- Inhibitors und einem vermehrten Auftreten von mit PDE5-Inhibitoren assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Hypo-	Patienten müssen vor diesen möglichen Nebenwirkungen gewarnt werden, wenn sie PDE5- Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit EVOTAZ anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von EVOTAZ empfohlen,

	tonie, Sehstörungen und Priapismus, führen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	dass Sildenafil mit Vorsicht und in reduzierter Dosis von 25 mg alle 48 Stunden, Tadalafil mit Vorsicht und in reduzierter Dosis von 10 mg alle 72 Stunden und Vardenafil mit Vorsicht und in reduzierter Dosis von nicht mehr als 2,5 mg alle 72 Stunden angewendet wird. Verstärkte Überwachung auf Nebenwirkungsreaktionen. Die Kombination von Avanafil mit EVOTAZ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Weitere Informationen über die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Sildenafil finden Sie auch unter Pulmonale arterielle Hypertonie in dieser Tabelle.
Pflanzliche Mittel		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Es ist zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit EVOTAZ zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration von Cobicistat und Atazanavir führen kann. Dieser Effekt kann durch eine CYP3A4-Induktion hervorgerufen werden. Es besteht das Risiko des Verlusts der therapeutischen Wirkung sowie einer Resistenzentwicklung gegen Atazanavir (siehe Abschnitt 4.3).	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit Mitteln, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert. (siehe Abschnitt 4.3).
Hormonelle Kontrazeptiva		
Progestin/Estrogen	Die Konzentrationen von Ethinylestradiol und Norethindron sind bei gleichzeitiger Anwendung eines Kombinationspräparats mit diesen Wirkstoffen mit Atazanavir erhöht. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung des Metabolismus durch Atazanavir. Die Effekte einer gleichzeitigen Anwendung von EVOTAZ auf Progestin und Estrogen sind nicht bekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ mit hormonellen Kontrazeptiva sollte vermieden werden. Es wird die Verwendung einer anderen (nicht hormonellen) zuverlässigen Verhütungsmethode empfohlen.
Lipidsenkende Wirkstoffe		
HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren		
Simvastatin ***Lovastatin***	Der Metabolismus von Simvastatin und Lovastatin ist stark abhängig von CYP3A4 und die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ kann zu erhöhten Konzentrationen führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin oder Lovastatin mit EVOTAZ ist kontraindiziert aufgrund eines erhöhten Risikos für Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin	Das Risiko für Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse kann auch in Kombination mit Atorvastatin erhöht sein, das ebenfalls durch CYP3A4 metabolisiert wird.	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit EVOTAZ wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Atorvastatin unbedingt erforderlich ist, sollte die niedrigstmögliche Dosis von Atorvastatin bei engmaschigen Sicherheitskontrollen angewendet werden (siehe Abschnitt

		4.4).
Pravastatin ***Fluvastatin*** ***Pitavastatin***	Auch wenn es nicht untersucht wurde, besteht die Möglichkeit einer Erhöhung der Pravastatin- oder Fluvastatin-Exposition, wenn diese zusammen mit Protease-Inhibitoren angewendet werden. Pravastatin wird nicht durch CYP3A4 metabolisiert. Fluvastatin wird teilweise durch CYP2C9 metabolisiert. Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ können die Plasmakonzentrationen von Pitavastatin erhöht sein.	Es ist Vorsicht geboten.
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C_{max}: ↑ 89% C_{min}: ↑ 43% Cobicistat: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine potenzielle Hemmung des Transporters OATP1B1 durch Cobicistat.	Die Tagesdosis von Rosuvastatin sollte nicht über 10 mg liegen. Das Risiko für Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse könnte erhöht sein.
Inhalative Beta-Agonisten		
Salmeterol	Die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ kann zu erhöhten Konzentrationen von Salmeterol und vermehrtem Auftreten von mit Salmeterol assoziierten Nebenwirkungen führen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol mit EVOTAZ wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Mutterkorn-Derivate		
Dihydroergotamin ***Ergometrin*** ***Ergotamin*** ***Methylergonovin***	EVOTAZ darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und diesen Mutterkorn-Derivaten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Neuroleptika		
Perphenazin ***Risperidon*** ***Thioridazin***	Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika mit EVOTAZ kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der Neuroleptika führen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 und/oder CYP2D6 durch Atazanavir und/oder Cobicistat.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ kann eine Dosisreduzierung der Neuroleptika erforderlich werden, die durch CYP3A oder CYP2D6 metabolisiert werden.
Opioide		
Buprenorphin einmal täglich, stabile Erhaltungsdosis (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Buprenorphin AUC ↑ 67% Buprenorphin C_{max} ↑ 37% Buprenorphin C_{min} ↑ 69% Norbuprenorphin AUC ↑ 105% Norbuprenorphin C_{max} ↑ 61% Norbuprenorphin C_{min} ↑ 101%	Bei gemeinsamer Anwendung ist eine klinische Überwachung bezüglich Sedierung und kognitiver Effekte angezeigt. Eine Reduktion der Buprenorphindosis kann in Betracht gezogen werden.

	Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 und UGT1A1 durch Atazanavir. Die Konzentrationen von Atazanavir wurden nicht signifikant beeinflusst.	
Buprenorphin/ Naloxon in Kombination mit Cobicistat	Buprenorphin AUC: ↑ 35% Buprenorphin C_{max}: ↑ 66% Buprenorphin C_{min}: ↑ 12% Naloxon AUC: ↓ 28% Naloxon C_{max}: ↓ 28% Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Cobicistat.	
Methadon, stabile Erhaltungsdosis (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir wurde keine signifikante Wirkung auf die Methadonkonzentrationen beobachtet. Da Cobicistat keine signifikanten Wirkungen auf die Methadonkonzentrationen hatte, ist keine Wechselwirkung zu erwarten, wenn Methadon gleichzeitig mit EVOTAZ angewendet wird.	Es ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Methadon zusammen mit EVOTAZ angewendet wird.
Pulmonale arterielle Hypertonie		
PDE5-Inhibitoren		
Sildenafil	Die gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ kann zu erhöhten Konzentrationen des PDE5- Inhibitors und vermehrtem Auftreten mit PDE5-Inhibitoren assoziierter Nebenwirkungen führen. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und Cobicistat.	Für Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie wurde für eine gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ keine sichere und wirksame Dosis ermittelt. Sildenafil ist kontraindiziert, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa / Hypnotika		
Midazolam ***Triazolam***	Midazolam und Triazolam werden weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit EVOTAZ kann einen starken Konzentrationsanstieg dieser Benzodiazepine bewirken. Basierend auf Daten für andere CYP3A4-Inhibitoren ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Midazolam bei oraler Anwendung signifikant höher sind. Daten über die gleichzeitige Anwendung von parenteral verabreichtem Midazolam mit anderen Protease-Inhibitoren deuten auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	EVOTAZ darf nicht gleichzeitig mit Triazolam oder oral eingenommenem Midazolam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von EVOTAZ mit parenteral verabreichtem Midazolam Vorsicht geboten ist. Wenn EVOTAZ gleichzeitig mit parenteralen Darreichungsformen von Midazolam angewendet wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Umgebung erfolgen, in der eine engmaschige klinische Überwachung und entsprechende medizinische Betreuung im Falle einer Atemdepression und/oder verlängerten Sedierung gewährleistet ist. Eine Dosisanpassung für Midazolam sollte erwogen werden, besonders wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.
Buspiron ***Clorazepat***	Die Konzentrationen dieser Sedativa/ Hypnotika können bei	Bei diesen Sedativa/ Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforder-

Diazepam ***Estazolam*** ***Flurazepam*** ***Zolpidem***	gleichzeitiger Anwendung mit EVOTAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine Hemmung von CYP3A4 durch Cobicistat.	lich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.
Gastrointestinale Motilität beeinflussende Mittel		
Cisaprid	EVOTAZ darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben.	Die gleichzeitige Anwendung von EVOTAZ und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine Daten über die Anwendung von EVOTAZ bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von EVOTAZ während der Schwangerschaft darf nur in Erwägung gezogen werden, wenn der zu erwartende Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

Atazanavir
Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Atazanavir hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Es ist nicht bekannt, ob Atazanavir, das die Mutter während der Schwangerschaft eingenommen hat, bei Neugeborenen und Säuglingen die physiologische Hyperbilirubinämie exazerbiert und zu einem Kernikterus führt. Präpartual sollte eine zusätzliche Überwachung in Betracht gezogen werden.

Cobicistat
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cobicistat bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von Cobicistat in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob EVOTAZ oder seine Wirkstoffe in die Muttermilch übergehen. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen bei gestillten Kindern sollten Frauen angewiesen werden, während der Einnahme von EVOTAZ nicht zu stillen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Atazanavir in die Milch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben auch gezeigt, dass Cobicistat/Metabolite in die Muttermilch übergeht/übergehen.

Fertilität
Der Einfluss von EVOTAZ auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In einer präklinischen Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten veränderte Atazanavir den Östruszyklus, ohne das Paarungsverhalten oder die Fertilität zu beeinflussen (siehe Abschnitt 5.3). Daten beim Menschen zum Einfluss von Cobicistat auf die Fertilität sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Cobicistat in Bezug auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EVOTAZ hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten die Patienten darüber informiert werden, dass während der Anwendung von Behandlungen, die Atazanavir oder Cobicistat enthielten, über Benommenheit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil insgesamt basiert auf vorhandenen Daten aus klinischen Studien, die mit Atazanavir und mit entweder Cobicistat oder Ritonavir geboostertem Atazanavir durchgeführt wurden und auf Daten nach Markteinführung.
Da EVOTAZ Atazanavir und Cobicistat enthält, können Nebenwirkungen erwartet werden, die mit jedem der einzelnen Wirkstoffe assoziiert werden.
In der klinischen Studie GS-US-216-0114, einer randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Phase- III-Studie, in der 692 nicht vorbehandelte Patienten mindestens eine Dosis von mit Cobicistat geboostertem (n=344) oder mit Ritonavir geboostertem (n=348) Atazanavir jeweils zusammen mit anderen antiretroviralem Arzneimitteln erhielten, waren während 144 Wochen die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter mit Cobicistat geboostertem Atazanavir mit erhöhten Bilirubinwerten assoziiert (siehe Tabelle 2).
Von diesen 692 Patienten wurden 613 Patienten (300 mit Atazanavir/ Cobicistat und 313 mit Atazanavir/ Ritonavir) mindestens 48 Wochen lang behandelt und 496 Patienten (250 mit Atazanavir/ Cobicistat und 246

mit Atazanavir/ Ritonavir) mindestens 144 Wochen lang behandelt.
In zwei kontrollierten klinischen Studien für eine Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln bei 1.806 erwachsenen Patienten, die einmal täglich 400 mg Atazanavir (1.151 Patienten, 52 Wochen mediane Dauer und 152 Wochen Höchstdauer) oder einmal täglich 300 mg Atazanavir geboostert mit 100 mg Ritonavir erhielten (655 Patienten, 96 Wochen mediane Dauer und 108 Wochen Höchstdauer), waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Übelkeit, Durchfall und Ikterus. In der Mehrheit der Fälle, wurde Ikterus innerhalb von wenigen Tagen bis wenige Monate nach Behandlungsbeginn berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100) und selten (≥1/10.000 bis 1/1.000).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse Häufigkeit	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Immunsystems	
gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	Hyperglykämie [a, b], gesteigerter Appetit
gelegentlich	Diabetes [a], Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	
häufig	Schlaflosigkeit, abnorme Träume
gelegentlich	Depression, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Angst
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Dysgeusie
gelegentlich	periphere Neuropathie, Synkope, Amnesie
Augenerkrankungen	
sehr häufig	Okulärer Ikterus
Herzerkrankungen	
gelegentlich	Torsades de Pointes [a]
selten	QTc-Verlängerung [a], Ödeme, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
gelegentlich	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Übelkeit
häufig	Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit
gelegentlich	Pankreatitis, Gastritis, Stomatitis aphthosa
Leber- und Gallenerkrankungen	
sehr häufig	Ikterus
häufig	Hyperbilirubinämie
gelegentlich	Hepatitis, Cholelithiasis [a], Cholestase [a]
selten	Hepatosplenomegalie, Cholezystitis [a]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
häufig	Hautausschlag
gelegentlich	Pruritus, Erythema multiforme [a, b], toxische Exantheme [a, b], Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) [a, b], Angioödem [a], Urtikaria, Alopezie
selten	Stevens-Johnson-Syndrom [a, b,] vesikulobullöser Ausschlag, Ekzem, Vasodilatation
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
gelegentlich	Myalgie, Muskelatrophie, Arthralgie
selten	Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
gelegentlich	Nephrolithiasis [a] , Hämaturie, Proteinurie, Pollakisurie, interstitielle Nephritis
selten	Nierenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
gelegentlich	Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Müdigkeit, Lipodystrophie-Syndrom [b]
gelegentlich	Fieber, Asthenie, Brustschmerzen, Unwohlsein
selten	Gangstörungen

[a] Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung beobachtet; die Einschätzung der Häufigkeit erfolgte jedoch anhand einer statistischen Berechnung, die auf der Gesamtzahl der Patienten basierte, die in randomisierten, kontrollierten und anderen klinischen Studien gegenüber Atazanavir (mit und ohne Ritonavir) exponiert waren (n=2321).

[b] Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Details.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immun-Reaktivierungs-Syndrom und Autoimmunerkrankungen

Bei HIV-infizierten Patienten, die zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) an einer schwerwiegenden Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Über Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit den allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeit-Exposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) wurde berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Lipodystrophie

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht; einschließlich Verringerung des subkutanen Fettgewebes in peripheren Körperpartien und im Gesicht, vermehrter intraabdominaler und viszeraler Fetteinlagerung, Brustvergrößerung und Bildung eines dorsozervikalen Fettpolsters („Stiernacken“).

Stoffwechselstörungen

Antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit Stoffwechselstörungen in Verbindung gebracht, wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Hautausschlag und damit verbundene Syndrome

Hautausschläge sind im Allgemeinen leicht bis mittelgradig ausgeprägte, makulopapulöse Hautausschläge, die in den ersten 3 Wochen nach Therapiebeginn mit Atazanavir auftreten.

Bei Patienten, die Atazanavir erhielten, wurde über Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme, toxische Exantheme und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat (ein Bestandteil von EVOTAZ) die berechnete Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Der Anstieg des Serumkreatinins ausschließlich infolge der hemmenden Wirkung von Cobicistat beträgt im Allgemeinen nicht mehr als 0,4 mg/dl im Vergleich zu den Ausgangswerten.

In der Studie GS-US-216-0114 trat ein Rückgang der berechneten Kreatinin-Clearance frühzeitig in der Behandlung mit Cobicistat auf, danach stabilisierten sich die Werte. Die mittlere Veränderung (± SA) der nach der Cockcroft-Gault-Methode berechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) nach 144-wöchiger Behandlung betrug in der Gruppe mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat als Fixkombination -15,1 ± 16,5 ml/min und in der Gruppe mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat als Fixkombination -8,0 ± 16,8 ml/min.

Auswirkungen auf die Leber

In der Studie GS-US-216-0114 trat bei bis zu 144-wöchiger Behandlung häufig Hyperbilirubinämie (>1 x oberer Normwert) auf: bei 97,7% in der Gruppe mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat als Fixkombination und bei 97,4% in der Gruppe mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir plus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat als Fixkombination. Jedoch war in der Gruppe mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir bei einem höheren Anteil der Patienten ein Anstieg des Gesamtbilirubins auf >2 x oberer Normwert zu verzeichnen als in der Gruppe mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir (88,0% versus 80,9%).

Die Raten an Behandlungsabbrüchen aufgrund Bilirubin-bedingter unerwünschter Ereignisse waren niedrig und in beiden Gruppen ähnlich (4,9% in der Gruppe mit Cobicistat als Booster und 4,0% in der Gruppe mit Ritonavir als Booster). Ein Anstieg der Alaninaminotransferase oder Aspartataminotransferase von >3 x oberer Normwert wurde bei 12,8% der Patienten in der Gruppe mit Cobicistat als Booster und bei 9,0% in der Gruppe mit Ritonavir als Booster dokumentiert.

Laborwertabweichungen

Die am häufigsten berichteten Laborwertabweichungen bei Patienten, die Therapieregime mit Atazanavir und einem oder mehreren NRTIs erhielten, waren erhöhtes Gesamtbilirubin, vorwiegend berichtet als erhöh-

tes indirektes [unkonjugiertes] Bilirubin (87% Grad 1, 2, 3 oder 4). Ein Anstieg des Gesamtbilirubins auf Grad 3 oder Grad 4 wurde dokumentiert bei 37% (6% Grad 4). Unter den vorbehandelten Patienten, die mit 300 mg Atazanavir einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich über eine mediane Dauer von 95 Wochen behandelt wurden, hatten 53% einen Anstieg des Gesamtbilirubins von Grad 3-4. Unter den nicht vorbehandelten Patienten, die mit 300 mg Atazanavir einmal täglich plus 100 mg Ritonavir einmal täglich über eine mediane Dauer von 96 Wochen behandelt wurden, hatten 48% einen Anstieg des Gesamtbilirubins von Grad 3-4 (siehe Abschnitt 4.4).
Andere ausgeprägte, klinisch relevante Laborwertabweichungen (Grad 3 oder 4), berichtet bei ≥ 2% der Patienten, die Therapieregime mit Atazanavir und einem oder mehreren NRTIs erhielten, umfassten erhöhte Kreatinkinase (7%), erhöhte Alaninaminotransferase/ Serum-Glutamat-Pyruvat- Transaminase (ALT/ SGPT) (5%), niedrige Neutrophilenzahl (5%), erhöhte Aspartataminotransferase/ Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/ SGOT) (3%) und erhöhte Lipase (3%).
Zwei Prozent der Patienten, die mit Atazanavir behandelt wurden, zeigten gleichzeitig einen Grad 3-4 ALT/AST-Anstieg und einen Grad 3-4 Gesamtbilirubin-Anstieg.

Kinder und Jugendliche

Die mittlere Behandlungsdauer mit Atazanavir bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 18 Jahre in klinischen Studien war 115 Wochen. Das Sicherheitsprofil in diesen Studien war insgesamt mit dem von Erwachsenen vergleichbar. Bei Kindern wurden sowohl asymptomatischer atrioventrikulärer Block ersten Grades (23%) als auch zweiten Grades (1%) berichtet. Die am häufigsten berichtete Laborwertabweichung bei Kindern, die Atazanavir erhielten, war eine Erhöhung des Gesamtbilirubins (≥ 2,6-fach ULN, Grad 3-4), die bei 45% der Patienten auftrat.

Andere spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Infektion

Unter 1.151 Patienten, die 400 mg Atazanavir einmal täglich erhielten, waren 177 Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C koinfiziert, und unter 655 Patienten, die 300 mg Atazanavir einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich erhielten, waren 97 Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C koinfiziert. Bei koinfizierten Patienten war die Wahrscheinlichkeit von erhöhten Lebertransaminase-Werten bei Studienbeginn höher als bei Patienten ohne chronische Virus-Hepatitis. Es wurden keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von Bilirubin-Erhöhungen zwischen diesen Patienten und Patienten ohne Virus-Hepatitis beobachtet. Die Häufigkeit von Hepatitis oder von Transaminase-Erhöhungen während der Therapie bei koinfizierten Patienten war zwischen Atazanavir und Therapieregimen mit Vergleichspräparaten ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit gleichzeitiger chronischer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion:

In der Studie GS-US-216-0114 besaßen 3,6% der Patienten das Oberflächenantigen für das Hepatitis- B-Virus und 5,3% waren seropositiv auf das Hepatitis-C-Virus. Patienten mit signifikant abnormalen Leberwerten hatten im Allgemeinen abnormale Ausgangswerte bei den Transaminasen (AST oder ALT), eine zugrundeliegende chronische oder akute Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion, erhielten begleitende hepatotoxische Medikation (z.B. Isoniazid) oder waren in ihrer Vorgeschichte von Alkoholismus oder Alkoholmissbrauch betroffen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen beim Menschen mit einer akuten Überdosierung von EVOTAZ sind begrenzt.
Für eine Überdosierung mit EVOTAZ gibt es kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung mit EVOTAZ ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich einer Überwachung der Vitalfunktionen und EKG sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Da Atazanavir und Cobicistat vornehmlich in der Leber metabolisiert werden und einer starken Proteinbindung unterliegen, wird eine Dialyse wahrscheinlich keine signifikante Entfernung dieses Arzneimittels bewirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen,
ATC-Code: J05AR15

Wirkmechanismus

EVOTAZ ist eine Fixkombination des antiviralen Wirkstoffs Atazanavir und des pharmakokinetischen Verstärkers Cobicistat.

Atazanavir

Atazanavir ist ein azapeptidischer HIV-1-Protease-Inhibitor (PI). Der Wirkstoff blockiert selektiv das virusspe-

zifische Processing der viralen Gag-Pol-Proteine in HIV-1-infizierten Zellen und verhindert auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen.

Cobicistat

Cobicistat ist ein selektiver, mechanismusbasierter Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie des Cytochrom- P450. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Atazanavir, die eine begrenzte Bioverfügbarkeit und kurze Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung aufweisen.

Antivirale Aktivität in vitro

Atazanavir

Atazanavir weist in Zellkultur eine Anti-HIV-1-Aktivität (einschließlich aller getesteten Stämme) und eine Anti-HIV-2-Aktivität auf.

Cobicistat

Cobicistat hat keine antivirale Aktivität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Einfluss von Cobicistat auf die Pharmakokinetik von Atazanavir

Die antiretrovirale Wirkung von EVOTAZ beruht auf dem Bestandteil Atazanavir. Die Aktivität von Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker von Atazanavir wurde in klinischen Studien nachgewiesen. In diesen klinischen Studien war die bei Anwendung von Atazanavir 300 mg zusammen mit Cobicistat 150 mg beobachtete Exposition konsistent mit der beim Boostern mit Ritonavir 100 mg beobachteten Exposition. EVOTAZ ist bioäquivalent zur Anwendung von Atazanavir 300 mg einmal täglich zusammen mit Cobicistat 150 mg einmal täglich als Einzelpräparate (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion

In der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie GS-US-216-0114 wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Atazanavir zusammen mit Cobicistat bei nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten mit einem berechneten Ausgangswert für die Kreatinin-Clearance von über 70 ml/min (n=692) untersucht.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Atazanavir 300 mg mit Cobicistat 150 mg einmal täglich oder Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg einmal täglich, jeweils in Kombination mit einer fixen Hintergrundtherapie bestehend aus Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg und Emtricitabin 200 mg, eingenommen als Fixkombination. Die Randomisierung wurde entsprechend der beim Screening ermittelten HIV-1-RNA-Last stratifiziert (≤100.000 Kopien/ml oder >100.000 Kopien/ml). In beiden Studienarmen wurde die virologische Ansprechrate untersucht. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (<50 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Die Viren waren zu Studienbeginn nachgewiesenermaßen empfindlich gegenüber Atazanavir, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat.

Die demografischen Merkmale und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn der Behandlungsgruppen Atazanavir mit Cobicistat und Atazanavir mit Ritonavir waren vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten war 36 Jahre (Spanne: 19-70). Der mediane Ausgangswert für Plasma-HIV-1-RNA war 4,81 $\log_{10}$ Kopien/ml (Spanne: 3,21-6,44). Die mediane CD4+-Zellzahl zu Studienbeginn war 352 Zellen/mm^3 (Spanne: 1-1455) und 16,9% der Patienten hatten CD4+- Zellzahlen ≤200 Zellen/mm^3. Der prozentuale Anteil an Patienten mit anfänglicher Viruslast >100.000 Kopien/ml war 39,7%. Die Behandlungsergebnisse in Woche 48 und Woche 144 der Studie GS-US-216-0114 sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Virologische Ergebnisse der randomisierten Behandlung in Studie GS-US-216-0114 nach 48 [a] und 144 [b] Wochen

	Woche 48		***Woche 144***	
	Atazanavir mit Cobicistat [f] (n=344)	***Atazanavir mit Ritonavir [f] (n=348)***	***Atazanavir mit Cobicistat [f] (n=344)***	***Atazanavir mit Ritonavir [f] (n=348)***
Virologische Erfolg HIV-1-RNA<50 Kopien/ml	85%	87%	72 %	74 %
Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	-2,2% (95% CI= -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95% CI= -8,7%, 4,5%)	
Virologisches Versagen [c]	6%	4%	8%	5%
Keine virologischen Daten im Woche-48-Zeitfenster	9%	9%	20%	21%
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt [d]	6%	7%	11%	11%
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt und letzter verfügbarer HIV-1-	3%	2%	8%	10%

RNA-Wert <50 Kopien/ml [e]				
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0%	0%	<1%	<1%

[a] Das Woche-48-Zeitfenster reicht von Tag 309 bis Tag 378 (einschließlich).
[b] Das Woche-144-Zeitfenster reicht von Tag 967 bis Tag 1.050 (einschließlich)
[c] Umfasst Patienten, die im Woche-48- oder -144-Zeitfenster ≥50 Kopien/ml hatten oder wegen ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit vorzeitig ausschieden oder aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/ nachlassender Wirksamkeit ausschieden und zu diesem Zeitpunkt eine Viruslast von ≥50 Kopien/ml hatten.
[d] Umfasst Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod irgendwann zwischen Tag 1 und dem Ende des Zeitfensters ausschieden, wenn dies dazu führte, dass für das jeweilige Zeitfenster keine virologischen Daten zur Behandlung vorliegen.
[e] Umfasst Patienten, die aus anderen Gründen als unerwünschten Ereignissen, Tod oder ausbleibender/nachlassender Wirksamkeit ausschieden, z.B. Einwilligung zurückgezogen, für Nachbeobachtung nicht verfügbar waren, usw.
[f] Plus Hintergrundtherapie, bestehend aus Emtricitabin 200 mg und Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg als Fixkombination

Atazanavir mit Cobicistat und Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat als Fixkombination war im Vergleich zu Atazanavir mit Ritonavir und Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat als Fixkombination hinsichtlich des Erreichens einer Viruslast von HIV-1-RNA<50 Kopien/ml nicht unterlegen.
In der Studie GS-US-216-0114 betrug der mittlere Anstieg der CD4+-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 bzw. 144 Wochen 213 bzw. 310 Zellen/mm^3 bei Patienten, die mit durch Cobicistat geboostertem Atazanavir behandelt wurden und 219 bzw. 332 Zellen/mm^3 bei Patienten, die mit Ritonavir geboostertes Atazanavir erhielten.

Resistenz

Das Resistenzprofil von EVOTAZ wird durch Atazanavir bestimmt, Cobicistat selektiert mangels antiviraler Aktivität keine HIV-Resistenzmutationen.

Atazanavir

In klinischen Studien mit nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die ungeboostertes Atazanavir erhielten, ist die I50L-Substitution, manchmal in Verbindung mit einer A71V-Mutation, die zu Resistenz führende Schlüsselsubstitution von Atazanavir. Die Resistenzwerte für Atazanavir rangieren vom 3,5- bis 29-Fachen ohne Hinweis auf eine phänotypische Kreuzresistenz gegenüber anderen PIs. Für weitere Informationen wird auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von REYATAZ verwiesen.

Atazanavir mit Cobicistat

Über die Resistenzentwicklung gegen Atazanavir, das mit Cobicistat geboostert wird, liegen nur wenige Daten vor.
Bei einer Analyse der Teilnehmer mit Therapieversagen in der Studie GS-US-216-0114, die 300 mg Atazanavir zusammen mit 150 mg Cobicistat bis Woche 48 erhielten, lagen in 11 der 12 Fälle von virologischem Versagen in dieser Gruppe (3%, 11/344) auswertbare genotypische Daten für gepaarte Isolate von Studienbeginn und Therapieversagen vor. Von diesen 11 Patienten entwickelten 2 die mit Emtricitabin assoziierte Resistenz-Substitution M184V. Bei keinem der Teilnehmer trat die mit Tenofovir assoziierte Resistenz-Substitution K65R oder eine primär mit Protease-Inhibitoren assoziierte Resistenz-Substitution auf. In der Gruppe, die 300 mg Atazanavir zusammen mit 100 mg Ritonavir erhielt, lagen für alle 12 Fälle von virologischem Versagen (3%, 12/348) auswertbare genotypische Daten vor; bei keinem Patienten kam es zu einer Resistenzentwicklung gegen einen der Wirkstoffe der Therapie.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EVOTAZ eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine Tablette EVOTAZ ist bei gesunden Probanden (n=62) bioäquivalent zu einer Kapsel Atazanavir (300 mg) plus einer Tablette Cobicistat (150 mg) nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis mit einer leichten Mahlzeit.
Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Atazanavir in Kombination mit Cobicistat oder auf die einzelnen Bestandteile von EVOTAZ.

Resorption

In einer Studie, in der HIV-infizierte Patienten (n=22) instruiert wurden, einmal täglich 300 mg Atazanavir mit 150 mg Cobicistat zum Essen einzunehmen, betrugen die C_{max} 3,9 ± 1,9 µg/ml, die AUC_{tau} 46,1 ± 26,2 µg•h/ml und die C_{tau} 0,80 ± 0,72 µg/ml für Atazanavir im Steady-State (Mittelwert ± SA). Die Werte für Cobicistat im Steady-State betrugen für C_{max} 1,5 ± 0,5 µg/ml, für AUC_{tau} 11,1 ± 4,5 µg•h/ml und für C_{tau} 0,05

± 0,07 µg/ml (Mittelwert ± SA) (n=22).

Einfluss von Nahrung

Die Einnahme einer Einzeldosis EVOTAZ zu einer leichten Mahlzeit (336 kcal, 5,1 g Fett, 9,3 g Eiweiß) führte zu einem Anstieg der C_{max} von Atazanavir um 42%, einem Anstieg der AUC von Atazanavir um 28%, einem Anstieg der C_{max} von Cobicistat um 31% und einem Anstieg der AUC von Cobicistat um 24% gegenüber dem nüchternen Zustand. Die Einnahme einer Einzeldosis EVOTAZ zu einer fettreichen Mahlzeit (1.038 kcal, 59 g Fett, 37 g Eiweiß) führte zu einer Abnahme der C_{max} von Atazanavir um 14% und keiner Änderung der AUC von Atazanavir oder der Cobicistat- Exposition (C_{max}, AUC) gegenüber dem nüchternen Zustand. Die 24-Stunden-Konzentration von Atazanavir nach einer fettreichen Mahlzeit stieg aufgrund der verzögerten Resorption um etwa 23% an; die mediane T_{max} stieg von 2,0 auf 3,5 Stunden. Nach einer fettreichen Mahlzeit verringerten sich die C_{max} um 36% und AUC um 25% im Vergleich zu nach einer leichten Mahlzeit; jedoch war die 24- Stunden-Atazanavirkonzentration vergleichbar, wenn EVOTAZ zusammen mit einer leichten oder fettreichen Mahlzeit gegeben wurde. Um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen, ist EVOTAZ zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Atazanavir

Atazanavir wurde über einen Konzentrationsbereich von 100-10.000 ng/ml zu rund 86% an menschliche Serumproteine gebunden. Atazanavir bindet in vergleichbarem Ausmaß an Alpha-1- saures Glycoprotein (AAG) und an Albumin (89% bzw. 86% bei 1.000 ng/ml). In einer Mehrfachdosis-Studie mit HIV-infizierten Patienten, denen 400 mg Atazanavir einmal täglich zusammen mit einer leichten Mahlzeit über 12 Wochen gegeben wurde, fand sich Atazanavir in Liquor und Samenflüssigkeit.

Cobicistat

Cobicistat wird zu 97-98% an menschliche Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut ist 2.

Biotransformation

Atazanavir

Studien am Menschen und in-vitro-Studien an menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Atazanavir hauptsächlich durch CYP3A4-Isoenzyme zu oxygenierten Metaboliten verstoffwechselt wird. Diese werden entweder als freie oder als glucuronidierte Metaboliten in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Weitere, weniger bedeutende Abbauwege sind N-Dealkylierung und Hydrolyse. Im Plasma wurden zwei untergeordnete Metaboliten von Atazanavir bestimmt. Keiner der beiden Metaboliten zeigte in vitro eine antivirale Aktivität.

Cobicistat

Cobicistat wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Cobicistat entfielen 99% der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobicistat. Metabolite sind in geringer Konzentration im Urin und Stuhl nachzuweisen; sie sind nicht an der CYP3A- hemmenden Wirkung von Cobicistat beteiligt.

Elimination

Atazanavir

Nach einer Einzeldosis von 400 mg [^{14}C]-Atazanavir wurden 79% der gesamten Radioaktivität in den Fäzes und 13% im Urin wiedergefunden. Der Wirkstoff befand sich unverändert zu ungefähr 20% der eingenommenen Dosis in den Fäzes beziehungsweise zu 7% im Urin. Nach 2-wöchiger Einnahme von 800 mg einmal täglich belief sich die mit dem Urin ausgeschiedene durchschnittliche Menge an unverändertem Wirkstoff auf 7%. Bei HIV-infizierten erwachsenen Patienten (n=33, kombinierte Studien) betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit innerhalb eines Dosierungsintervalls von Atazanavir 12 Stunden im Steady-State nach Einnahme von 300 mg täglich zusammen mit 100 mg Ritonavir einmal täglich zu einer leichten Mahlzeit.

Cobicistat

Nach oraler Anwendung von [^{14}C]-Cobicistat wurden 86% der Dosis mit den Fäzes und 8,2% mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobicistat nach Einnahme von Cobicistat liegt im Median bei ca. 3–4 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Atazanavir

Atazanavir zeigt eine nicht lineare Pharmakokinetik mit überproportional zur Dosis liegenden Erhöhungen der AUC- und C_{max}-Werte im Dosisbereich von 200 mg bis 800 mg einmal täglich.

Cobicistat

Die Cobicistat-Exposition verläuft im Bereich von 50 bis 400 mg nicht linear und überproportional zur Dosis, was dem Bild eines mechanismusbasierten CYP3A-Inhibitors entspricht.

Spezielle Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Atazanavir

Bei gesunden Probanden betrug die renale Ausscheidung von unverändertem Atazanavir ca. 7% der genommenen Dosis. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über die Kombination von Atazanavir und

Cobicistat bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Es wurde die mehrmalige Dosierung von 400 mg Atazanavir einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (n=20), einschließlich bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, untersucht. Obwohl diese Studie einigen Einschränkungen unterlag (die ungebundene Arzneimittelkonzentration wurde nicht untersucht), sprechen die Ergebnisse dafür, dass die pharmakokinetischen Parameter von Atazanavir bei Dialysepatienten um 30% bis 50% niedriger waren als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Der Mechanismus dieser Abnahme ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cobicistat

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (berechnete Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt.

Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Probanden keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von Cobicistat deckt.

Leberfunktionsstörung

Atazanavir

Atazanavir wird primär in der Leber metabolisiert und eliminiert. Die Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Atazanavir zusammen mit Cobicistat wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Atazanavirkonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat bei Patienten mit Leberfunktionsstörung erhöht sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Cobicistat

Cobicistat wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit mittlerer Leberfunktionsstörung und gesunden Probanden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde bisher nicht untersucht.

Ältere Menschen

Die Pharmakokinetik von Atazanavir und Cobicistat wurde einzeln oder in Kombination bei älteren Menschen (ab 65 Jahre) nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Zur Pharmakokinetik von Atazanavir und Cobicistat in Kombination bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor.

Geschlecht

Es ergaben sich für Atazanavir oder Cobicistat keine geschlechtsbedingten klinisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik.

Ethnische Zugehörigkeit

Es ergaben sich für Atazanavir oder Cobicistat keine durch die ethnische Zugehörigkeit bedingten klinisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer 3-monatigen Studie zur oralen Toxizität der Kombination von Atazanavir und Cobicistat bei Ratten traten keine toxikologischen Wechselwirkungen auf, da keine additiven oder synergistischen Toxizitäten festgestellt wurden. Beim Vergleich mit den Profilen der Einzelsubstanzen, konnten alle Ergebnisse entweder Atazanavir oder Cobicistat zugeordnet werden.

In einer ex-vivo-Pharmakologiestudie bei Kaninchen wurden isolierte Herzen Atazanavir, Cobicistat oder der Kombination von Atazanavir und Cobicistat ausgesetzt. Jede Einzelsubstanz zeigte Auswirkungen auf die linksventrikuläre Kontraktilität und Verlängerung des PR-Intervalls bei Konzentrationen, die mindestens 35-mal höher lagen als die freie Atazanavir- und Cobicistatkonzentration am C_{max} der empfohlenen Dosis beim Menschen (RHD). Bei Anwendung der Kombination wurden bei Konzentrationen, die mindestens 2-mal höher lagen als die freie Atazanavir- und Cobicistatkonzentration am RHD-C_{max}, keine eindeutigen additiven oder synergistischen kardiovaskulären Auswirkungen beobachtet.

Die folgenden Aussagen beziehen sich auf die präklinischen Sicherheitsergebnisse der einzelnen Wirkstoffe von EVOTAZ.

Atazanavir

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Gabe, die an Mäusen, Ratten und Hunden durchgeführt wurden, beschränkten sich die Atazanavir-bedingten Befunde hauptsächlich auf die Leber. Sie umfassten im Allgemeinen minimale bis leichte Erhöhungen des Serum-Bilirubins und der Leberenzyme, hepatozelluläre Vakuolisierung und Hypertrophie sowie, nur bei weiblichen Mäusen, Einzelzellnekrosen im Lebergewebe. Die systemische Atazanavir-Exposition war bei Mäusen (männlich), Ratten und Hunden bei Dosen, die mit Leberveränderungen assoziiert waren, mindestens genauso hoch wie bei Menschen, die die empfohlene Dosis von 400 mg einmal täglich erhielten. Bei weiblichen Mäusen war die Atazanavir-Exposition bei Dosen, die Einzelzellnekrosen verursachten, 12-mal höher als bei Menschen, die 400 mg einmal täglich erhielten. Serum-Cholesterin und Blutglucose waren bei Ratten minimal bis leicht erhöht, nicht jedoch bei Mäusen oder Hunden.

Bei in-vitro-Studien wurde der geklonte humane Herz-Kalium-Kanal, hERG, um 15% gehemmt bei einer Atazanavir-Konzentration (30 µM), die dem 30-Fachen der freien Wirkstoffkonzentration von C_{max} beim Menschen entspricht. Ähnliche Atazanavir-Konzentrationen steigerten in einer Studie an Purkinje-Fasern bei Kaninchen die Dauer des Aktionspotenzials (APD_{90}) um 13%. Veränderungen des Elektrokardiogramms (Sinus-Bradykardie, Verlängerung des PR-Intervalls, Verlängerung des QT- Intervalls und Verlängerung des QRS-Komplexes) wurden nur in einer anfänglichen, 2-wöchigen oralen Toxizitätsstudie beobachtet, die an Hunden durchgeführt wurde. Darauffolgende orale Toxizitätsstudien an Hunden über 9 Monate zeigten keine arzneimittelbedingten Veränderungen des Elektrokardiogramms. Die klinische Relevanz dieser präklinischen Daten ist nicht bekannt. Potenzielle kardiale Effekte dieses Arzneimittels beim Menschen können nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Das Potenzial für eine PR-Verlängerung sollte in Fällen von Überdosierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.9).
In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten veränderte Atazanavir den Östruszyklus, ohne dass das Paarungsverhalten oder die Fertilität beeinflusst wurden. Bei Ratten oder Kaninchen wurden in maternaltoxischen Dosen keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Bei trächtigen Kaninchen wurden großflächige Läsionen am Magen und im Darm bei den toten und sterbenden Tieren beobachtet. Diese traten in maternalen Dosierungen auf, die das 2- und 4-Fache der höchsten Dosis betrugen, die in der entscheidenden Embryotoxizitätsstudie gegeben wurde. In Untersuchungen zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten führte Atazanavir in maternaltoxischen Dosen zu einer vorübergehenden Verminderung des Körpergewichts der Nachkommenschaft. Die systemische Atazanavir-Exposition war bei Dosen, die zu maternaltoxischen Effekten führten, mindestens so groß wie oder etwas größer als die bei Menschen, denen 400 mg einmal täglich gegeben wurde.
Atazanavir war im Ames-Rückmutationstest negativ, führte aber in vitro mit und ohne Stoffwechselaktivierung zu Chromosomen-Aberrationen. Bei in-vivo-Studien an Ratten induzierte Atazanavir keine Mikrokerne im Knochenmark, keine DNA Schäden im Zwölffingerdarm (comet assay) und war ebenfalls negativ im UDS-Test in der Leber bei Plasma- und Gewebekonzentrationen, die über diejenigen hinausgingen, die in vitro klastogen waren.
In Langzeit-Kanzerogenitätsstudien von Atazanavir bei Mäusen und Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz benigner Leberadenome nur bei weiblichen Mäusen beobachtet. Die erhöhte Inzidenz benigner Leberadenome bei weiblichen Mäusen ist wahrscheinlich Folge der in Form von Einzelzellnekrosen auftretenden zytotoxischen Leberveränderungen und wird für den Menschen in der beabsichtigten Dosierung als wenig relevant angesehen. Atazanavir zeigte weder bei männlichen Mäusen noch bei Ratten kanzerogene Veränderungen.
In einer in-vitro-Studie zur Augenirritation am Rinderauge erhöhte Atazanavir die Hornhauttrübung, was darauf hinweist, dass es bei direktem Augenkontakt reizend am Auge wirken kann.

Cobicistat

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Rahmen von Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. Bei signifikant maternaltoxischen Dosen traten bei den Föten von Ratten Veränderungen der Ossifikation von Wirbelsäule und der Sternebrae auf.
Ex-vivo-Studien an Kaninchen und in-vivo-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei mittleren Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 10-Fache über der humanen Exposition nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potenzial zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann.
Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial von Cobicistat bei Ratten zeigte ein tumorförderndes Potenzial, das spezifisch für die Spezies ist und für den Menschen als nicht relevant erachtet wird.
Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen zeigte kein kanzerogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Croscarmellose-Natrium (E468)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Crospovidon (E1202)
Stearinsäure (E570)
Magnesiumstearat (E470b)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Siliciumdioxid (E551)

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)

Triacetin (E1518)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylendeckel. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten und Siliciumdioxid-Gel-Trockenmittel.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar:

Umkartons mit 1 Flasche mit 30 Filmtabletten und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Uxbridge Business Park
Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1025/001-002

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.