

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REYATAZ® 150 mg Hartkapseln  
 REYATAZ® 200 mg Hartkapseln  
 REYATAZ® 300 mg Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**REYATAZ® 150 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 150 mg Atazanavir (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 82,18 mg Lactose pro Kapsel.

REYATAZ® 200 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 200 mg Atazanavir (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 109,57 mg Lactose pro Kapsel.

REYATAZ® 300 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält 300 mg Atazanavir (als Sulfat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 164,36 mg Lactose pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

REYATAZ® 150 mg Hartkapseln

Opak blaue und taubenblaue Kapseln mit weißer und blauer Tinte mit „BMS 150 mg“ auf der einen und „3624“ auf der anderen Hälfte bedruckt.

REYATAZ® 200 mg Hartkapseln

Opak blaue Kapseln mit weißer Tinte mit „BMS 200 mg“ auf der einen und „3631“ auf der anderen Hälfte bedruckt.

REYATAZ® 300 mg Hartkapseln

Opak rote und blaue Kapseln mit weißer Tinte mit „BMS 300 mg“ auf der einen und „3622“ auf der anderen Hälfte bedruckt.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert.

Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren ( $\geq 4$  PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Die Therapie sollte durch einen Arzt, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist, begonnen werden.

**Erwachsene:** Die empfohlene Dosis von REYATAZ Kapseln beträgt 300 mg einmal täglich bei gleichzeitiger Einnahme von 100 mg Ritonavir einmal täglich und einer Mahlzeit. Ritonavir dient als „Booster“ der Pharmakokinetik von Atazanavir (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). (Siehe auch Abschnitt 4.4 Absetzen von Ritonavir nur unter einschränkenden Voraussetzungen).

**Kinder und Jugendliche****Kinder (6 Jahre bis unter 18 Jahre alt):**

Die Dosis an REYATAZ Kapseln für Kinder richtet sich nach dem Körpergewicht wie in Tabelle 1 dargestellt und sollte die empfohlene Dosis für Erwachsene nicht überschreiten. REYATAZ Kapseln müssen zusammen mit Ritonavir und zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

**Tabelle 1:**

**Dosis für Kinder (6 Jahre bis unter 18 Jahren) für REYATAZ Kapseln mit Ritonavir**

Körpergewicht (kg)	REYATAZ-Dosis, einmal täglich	Ritonavir-Dosis <sup>a</sup> , einmal täglich
15 bis unter 20	150 mg	100 mg <sup>b</sup>
20 bis unter 40	200 mg	100 mg
mindestens 40	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir Kapseln, Tabletten oder Lösung zum Einnehmen.

<sup>b</sup> Kinder von 15 kg bis unter 20 kg, die die Ritonavir Kapseln/Tabletten nicht schlucken können, können Ritonavir Lösung zum Einnehmen mit einer Dosis nicht unter 80 mg und nicht mehr als 100 mg einnehmen.

Die Anwendung von REYATAZ zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Kindern, die weniger als 15 kg wiegen, wird durch die vorhandenen Daten nicht unterstützt.

**Kinder (unter 6 Jahren):** Die Sicherheit und Wirksamkeit von REYATAZ bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis 6 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden. REYATAZ darf bei Kindern unter 3 Monaten nicht angewendet werden, da Bedenken zur Sicherheit vorliegen, insbesondere im Hinblick auf einen potenziellen Kernikterus.

**Spezielle Patientenpopulationen**

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:** Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Einnahme von REYATAZ mit Ritonavir bei Dialyse-Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:**

REYATAZ mit Ritonavir wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. REYATAZ mit Ritonavir sollte bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden. REYATAZ mit Ritonavir darf bei Patienten mit mäßiggradig bis stark eingeschränkter Leberfunktion nicht eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Bei Absetzen von Ritonavir von dem anfänglich empfohlenen Ritonavir geboosterten Therapieschema (siehe Abschnitt 4.4) kann REYATAZ ungeboostert bei Patienten

mit leicht eingeschränkter Leberfunktion mit einer Dosis von 400 mg und bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion mit einer auf 300 mg reduzierten Dosis, jeweils einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit, fortgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2). REYATAZ ungeboostert darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht eingesetzt werden.

**Schwangerschaft und post partum (nach der Geburt):**

Während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft:

Möglicherweise reichen REYATAZ® 300 mg mit Ritonavir 100 mg für eine angemessene Atazanavir-Exposition nicht aus, insbesondere wenn die Aktivität von Atazanavir oder des gesamten Regimes durch Arzneimittelresistenzen beeinträchtigt ist. Aufgrund der begrenzten Datenlage und interindividueller Variabilität während der Schwangerschaft kann zur Sicherstellung einer adäquaten Exposition Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) in Betracht gezogen werden.

Ein Risiko für ein weiteres Absinken der Atazanavir-Exposition wird erwartet, wenn Atazanavir mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen dessen Exposition verringern (z.B. Tenofoviridisoproxilfumarat oder H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten).

■ Wenn Tenofoviridisoproxilfumarat oder ein H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist notwendig ist, kann eine Erhöhung der Dosis auf REYATAZ 400 mg mit Ritonavir 100 mg unter TDM in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2).

■ Die Anwendung von REYATAZ mit Ritonavir wird nicht empfohlen bei schwangeren Patientinnen, die sowohl Tenofoviridisoproxilfumarat als auch einen H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten erhalten.

(Siehe Abschnitt 4.4 Absetzen von Ritonavir nur unter einschränkenden Voraussetzungen).

**Post partum:**

Nach einem möglichen Abfall der Atazanavir-Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft, könnte die Atazanavir-Exposition während der ersten beiden Monate nach der Geburt ansteigen (siehe Abschnitt 5.2). Deswegen sollten Patientinnen post partum engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

■ Während dieses Zeitraums sollten sich Patientinnen post partum an die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für nicht schwangere Patientinnen halten. Dies schließt auch die Empfehlungen bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die die Atazanavir-Exposition beeinflussen, ein (siehe Abschnitt 4.5).

**Art der Anwendung:** Zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

REYATAZ ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Ab-

schnitte 4.2, 4.4 und 5.2). REYATAZ mit Ritonavir ist bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Simvastatin oder Lovastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Rifampicin und REYATAZ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Der PDE5-Inhibitor Sildenafil ist nur bei Anwendung zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5.

REYATAZ darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die Substrate der Cytochrom-P450-Isoform CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben (z. B. Quetiapin, Alfuzosin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil, Triazolam, oral angewendetes Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bzgl. parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5) und Mutterkorn-Alkaloide, insbesondere Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylethylergometrin) (siehe Abschnitt 4.5).

REYATAZ darf nicht in Kombination mit Präparaten angewendet werden, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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 nationaler Richtlinien getroffen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Ritonavir in höheren Dosen als 100 mg einmal täglich wurde nicht klinisch geprüft. Die Anwendung von höheren Ritonavir-Dosen kann das Sicherheitsprofil von Atazanavir (kardiologische Effekte, Hyperbilirubinämie) verändern und wird daher nicht empfohlen. Nur wenn Atazanavir mit Ritonavir in Kombination mit Efavirenz angewendet werden, könnte eine Dosiserhöhung von Ritonavir auf 200 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine engmaschige klinische Überwachung sicherzustellen (siehe Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unten).

##### Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen

**Eingeschränkte Leberfunktion:** Atazanavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden erhöhte Plasmakonzentrationen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

**Sicherheit und Wirksamkeit von REYATAZ** wurde bei Patienten mit bestehender relevanter Lebererkrankung nicht geprüft. Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein er-

höhtes Risiko für schwere und möglicherweise potenziell letale Nebenwirkungen an der Leber. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B und C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen einschließlich chronisch aktiver Hepatitis zeigen bei einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit größerer Häufigkeit Veränderungen der Leberwerte und müssen nach 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.

**Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dialyse-Patienten wird jedoch die Einnahme von REYATAZ nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

**QT-Verlängerung:** Dosisabhängige asynptomatische Verlängerungen des PR-Intervalls wurden in klinischen Studien mit REYATAZ 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 REYATAZ vorsichtig angewendet werden und nur, wenn der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.1). Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von REYATAZ und gemeinsamer Verordnung von Arzneimitteln, die potenziell zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können und/ oder bei der Verordnung an Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren (Bradykardie, kongenitale QT-Verlängerung, Elektrolyt-Imbalance (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 Proteasehemmern behandelt wurden. Einigen dieser Patienten wurde zusätzlich Faktor VIII gegeben. In über der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Proteasehemmer-Behandlung fortgesetzt bzw. 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.

##### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen.

Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass durch REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) Dyslipidämien zu einem wesentlich geringeren Grad induziert werden als bei Vergleichspräparaten.

##### Hyperbilirubinämie

Bei Patienten, die mit REYATAZ 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 REYATAZ auftritt, sollte hinsichtlich einer anderen Ätiologie abgeklärt werden. Eine alternative antiretrovirale Therapie zu REYATAZ sollte in Erwägung gezogen werden, wenn eine Gelbsucht oder ein skleraler Ikterus für den Patienten nicht akzeptabel ist. Eine Dosisreduktion von Atazanavir ist nicht zu empfehlen, da dies zu einem Verlust des Therapieeffekts sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann.

Indinavir ist ebenfalls mit einer indirekten (unkonjugierten) Hyperbilirubinämie durch UGT-Inhibition assoziiert. Eine Kombination von REYATAZ und Indinavir wurde nicht untersucht und die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Absetzen von Ritonavir nur unter einschränkenden Voraussetzungen

Die empfohlene Standardtherapie ist REYATAZ geboostert mit Ritonavir, die optimale pharmakokinetische Parameter und eine optimale virologische Suppression gewährleistet.

Das Absetzen von Ritonavir vom geboosterten REYATAZ-Therapieschema wird nicht empfohlen, kann jedoch bei erwachsenen Patienten mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit in Erwägung gezogen werden, wobei alle folgenden einschränkenden Voraussetzungen erfüllt sein müssen:

- kein vorheriges virologisches Versagen
- Viruslast unter der Nachweisgrenze während der letzten 6 Monate unter dem derzeitigen Therapieschema
- Virusstämme zeigen keine mit HIV-Resistenz assoziierten Mutationen (RAMs) auf das derzeitige Therapieschema.

Die Anwendung von REYATAZ ohne Ritonavir sollte nicht in Betracht gezogen werden bei Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat im Backbone erhalten und die andere Begleitmedikation einnehmen, die die Bioverfügbarkeit von Atazanavir verringern (siehe Abschnitt 4.5 Absetzen von Ritonavir vom empfohlenen geboosterten Atazanavir-Therapieschema) oder bei erwarteten Compliance-Schwierigkeiten des Patienten. Die Anwendung von REYATAZ ohne Ritonavir sollte nicht bei schwangeren Patientinnen erfolgen, da es zu einer suboptimalen Exposition kommen könnte, die bedenklich für die mütterliche Infektion und vertikale Übertragung sein könnte.

##### Cholelithiasis

Bei mit REYATAZ 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 erwogen werden.

#### Nephrolithiasis

Bei mit REYATAZ 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 erwogen werden.

#### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. 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 eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Hautausschlag und damit assoziierte Syndrome

Hautausschläge verlaufen gewöhnlich als leichte bis mäßige makulopapulöse Exantheme, die in den ersten 3 Wochen nach Beginn der Behandlung mit REYATAZ auftreten.

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme, toxische Exantheme und Arzneimittelexantheme mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurden bei Patienten, die REYATAZ erhielten, berichtet. Die Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Haut-

reaktionen aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen hin überwacht werden. REYATAZ sollte abgesetzt werden, wenn sich ein schwerer Hautausschlag entwickelt.

Die besten Ergebnisse beim Umgang mit solchen Ereignissen werden durch frühe Diagnose und sofortiges Absetzen aller verdächtiger Medikamente erzielt. Wenn der Patient ein SJS oder DRESS entwickelt hat, das mit der Einnahme von REYATAZ assoziiert ist, darf die Behandlung mit REYATAZ nicht wieder aufgenommen werden.

#### Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Kombination von REYATAZ mit Atorvastatin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Nevirapin oder Efavirenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit einem NNRTI notwendig wird, könnte die Erhöhung der Dosis von REYATAZ und von Ritonavir auf 400 mg bzw. 200 mg in Kombination mit Efavirenz unter enger klinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Atazanavir wird hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ und Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion: Bei der Verschreibung von PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die REYATAZ erhalten, sollte besondere Vorsicht angewendet werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von REYATAZ 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 REYATAZ mit Ritonavir wird nicht empfohlen, es sei denn, eine Risiko-Nutzen-Analyse rechtfertigt die Verwendung von Voriconazol.

Bei der Mehrheit der Patienten wird eine Reduktion sowohl der Voriconazol- als auch der Atazanavir-Exposition erwartet. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel wird eine signifikant erhöhte Voriconazol-Exposition erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ/Ritonavir mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer kortikosteroider Wirkungen einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der gleichzeitigen Anwendung von REYATAZ mit Salmeterol kann es zu vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Nebenwirkungen kommen, welche im Zusammenhang mit der Salmeteroleinnahme

stehen. Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Salmeterol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Resorption von Atazanavir kann unter Umständen bei einem erhöhten pH-Wert im Magen vermindert sein, ungeachtet der jeweiligen Ursache.

Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von REYATAZ mit einem Protonenpumpeninhibitor unbedingt erforderlich ist, wird ein engmaschiges klinisches Monitoring und eine Dosiserhöhung von REYATAZ auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Mit 20 mg Omeprazol vergleichbare Dosen von Protonenpumpeninhibitoren sollten nicht überschritten werden.

Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit anderen hormonellen Kontrazeptiva oder oralen Kontrazeptiva, welche andere Gestagene als Norgestimat oder Norethisteron enthalten, wurde nicht untersucht und sollte deshalb vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lactose

Patienten mit seltener angeborener Galactose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Kinder und Jugendliche Sicherheit

Asymptomatische PR-Intervallverlängerung trat bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Bei Kindern wurde ein asymptomatischer AV-Block ersten und zweiten Grades berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Arzneimittel, die bekannterweise eine PR-Verlängerung induzieren können, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Kinder mit vorbestehenden Leitungsstörungen (zweiten Grades oder höherer atrioventrikulärer oder komplexer Schenkelblock), sollten REYATAZ mit Vorsicht anwenden und nur, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Basierend auf den vorliegenden klinischen Befunden (z. B. Bradykardie) wird eine Überwachung der Herzfunktion empfohlen.

#### Wirksamkeit

Atazanavir/Ritonavir ist bei Virusstämmen mit mehreren Mutationen nicht wirksam. Während bei Erwachsenen mit  $\geq 4$  PI-Mutationen kein Behandlungserfolg zu erwarten ist, können bei vorbehandelten Kindern bereits weniger PI-Mutationen für einen fehlenden Behandlungserfolg ausschlaggebend sein (siehe Abschnitt 5.1).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von REYATAZ mit Ritonavir kann das metabolische Wechselwirkungsprofil von Ritonavir in den Vordergrund treten, da Ritonavir ein stärkerer CYP3A4-Inhibitor ist als Atazanavir. Die Fachinformation für Ritonavir muss vor Beginn der Therapie mit REYATAZ und Ritonavir beachtet werden.

Atazanavir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert. Es hemmt CYP3A4. REYATAZ ist daher kontraindiziert, wenn gleich-





zeitig Arzneimittel angewendet werden, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben: Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil, Triazolam, oral angewendetes Midazolam und Mutterkorn-Alkaloide, insbesondere Ergotamin und Dihydroergotamin (siehe Abschnitt 4.3).

#### Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Atazanavir und anderen Arzneimitteln sind in nachstehender Tabelle aufgeführt („↑“ bedeutet Anstieg, „↓“ Abnahme, „↔“ keine Veränderung). Die 90 % Konfidenzintervalle (KI) sind, sofern vorhanden, in Klammern angegeben. Die in Tabelle 2 auf Seite 4 bis 12 aufgeführten Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, bei gesunden Probanden durchgeführt. Es ist anzumerken, dass viele Studien mit ungeboostertem Atazanavir durchge-

führt wurden, welches nicht dem empfohlenen Atazanavir-Therapieschema entspricht (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn das Absetzen von Ritonavir unter einschränkenden Voraussetzungen (siehe Abschnitt 4.4) medizinisch angezeigt ist, sollte besondere Aufmerksamkeit auf die Wechselwirkungen von Atazanavir gerichtet werden, die sich durch das Fehlen von Ritonavir unterscheiden können (siehe Informationen nachstehend unter Tabelle 2).

#### Bei Absetzen von Ritonavir vom empfohlenen geboosterten Atazanavir-Therapieschema (siehe Abschnitt 4.4)

Es sind die gleichen Empfehlungen für Arzneimittelwechselwirkungen anzuwenden mit Ausnahme von:

- Gleichzeitige Anwendung von Tenofovir, Boceprevir, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Protonenpumpeninhibi-

toren und Buprenorphin wird nicht empfohlen.

- Gleichzeitige Anwendung von Famotidin wird nicht empfohlen, wenn allerdings notwendig, sollte Atazanavir ohne Ritonavir entweder 2 Stunden nach Famotidin oder 12 Stunden davor angewendet werden. Die Einzeldosis von Famotidin sollte 20 mg nicht überschreiten und als tägliche Gesamtdosis sollten 40 mg Famotidin nicht überschritten werden.
- Folgendes ist zu beachten:
- Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und REYATAZ ohne Ritonavir kann die Atazanavirkonzentrationen beeinflussen
- Gleichzeitige Anwendung von Fluticason und REYATAZ ohne Ritonavir kann die Fluticason-Konzentrationen erhöhen relativ zur Gabe von Fluticason alleine

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen REYATAZ und anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<i>Proteaseinhibitoren:</i> Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ/Ritonavir und anderen Proteaseinhibitoren wurde nicht untersucht, es wäre jedoch zu erwarten, dass die Exposition gegenüber anderen Proteaseinhibitoren erhöht wird. Daher wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.		
<b>Ritonavir 100 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 300 mg einmal täglich) bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studien	Atazanavir-AUC: ↑ 250 % (↑ 144 % ↑ 403 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> : ↑ 120 % (↑ 56 % ↑ 211 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> : ↑ 713 % (↑ 359 % ↑ 1339 %)* * In einer kombinierten Analyse wurde Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg (n = 33) verglichen mit Atazanavir 400 mg ohne Ritonavir (n = 28). Der Wechselwirkungsmechanismus zwischen Atazanavir und Ritonavir beruht auf der Hemmung von CYP3A4.	Ritonavir 100 mg einmal täglich dient als Booster der Pharmakokinetik von Atazanavir.
<b>Indinavir</b>	Indinavir ist assoziiert mit einer indirekten, unkonjugierten Hyperbilirubinämie aufgrund von UGT-Hemmung.	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ und Indinavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
<b>Lamivudin 150 mg zweimal täglich + Zidovudin 300 mg zweimal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Es wurde keine signifikante Wirkung auf Lamivudin- und Zidovudin-Konzentrationen beobachtet.	Basierend auf diesen Daten und da durch Ritonavir kein signifikanter Einfluss auf die Pharmakokinetik von NRTIs zu erwarten ist, ist für die gleichzeitige Anwendung von diesen Arzneimitteln und REYATAZ keine signifikante Änderung der Exposition der gleichzeitig angewandten Arzneimittel zu erwarten.
<b>Abacavir</b>	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Abacavir und REYATAZ die Exposition von Abacavir signifikant ändert.	
<b>Didanosin (gepufferte Tabletten) 200 mg/Stavudin 40 mg, jeweils Einzeldosis</b> (Atazanavir 400 mg Einzeldosis)	Atazanavir, gleichzeitige Anwendung mit ddl+d4T (nüchtern) Atazanavir-AUC ↓ 87 % (↓ 92 % ↓ 79 %) Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 89 % (↓ 94 % ↓ 82 %) Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 84 % (↓ 90 % ↓ 73 %) Atazanavir, 1 h nach ddl + d4T (nüchtern) Atazanavir-AUC ↔ 3 % (↓ 36 % ↑ 67 %) Atazanavir-C <sub>max</sub> ↑ 12 % (↓ 33 % ↑ 18 %) Atazanavir-C <sub>min</sub> ↔ 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, bedingt durch das Antazidum in Didanosin gepufferten Tabletten. Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Didanosin- und Stavudin-Konzentrationen beobachtet.	Didanosin sollte ohne Nahrung 2 Stunden nach der Einnahme von REYATAZ (welches mit einer Mahlzeit einzunehmen ist) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit REYATAZ die Exposition von Stavudin signifikant ändert.

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>Didanosin (magensaft-resistente Hartkapseln) 400 mg Einzeldosis</b> (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Didanosin (mit einer Mahlzeit) Didanosin-AUC ↓ 34 % (↓ 41 % ↓ 27 %) Didanosin-C <sub>max</sub> ↓ 38 % (↓ 48 % ↓ 26 %) Didanosin-C <sub>min</sub> ↑ 25 % (↓ 8 % ↑ 69 %)  Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Atazanavir-Konzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin (magensaftresistente Hartkapseln) beobachtet; die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verringerte jedoch die Didanosin-Konzentration.	Didanosin sollte ohne Nahrung 2 Stunden nach der Einnahme von REYATAZ (welches mit einer Mahlzeit einzunehmen ist) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit REYATAZ die Exposition von Stavudin signifikant ändert.
<b>Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studien	Atazanavir-AUC ↓ 22 % (↓ 35 % ↓ 6 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 16 % (↓ 30 % ↔ 0 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 23 % (↓ 43 % ↑ 2 %)*  * In einer kombinierten Analyse mehrerer klinischer Studien wurde Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg zusammen mit Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg (n = 39) verglichen mit Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg (n = 33).  Die Wirksamkeit von REYATAZ/Ritonavir in Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat bei vorbehandelten Patienten wurde in der klinischen Studie 045 und bei unbehandelten Patienten in der klinischen Studie 138 gezeigt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Der Mechanismus der Wechselwirkung von Atazanavir und Tenofoviridisoproxilfumarat ist unbekannt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat wird empfohlen, dass REYATAZ® 300 mg mit Ritonavir 100 mg und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg gegeben wird (jeweils als Einzeldosis mit einer Mahlzeit).
<b>Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Tenofoviridisoproxilfumarat-AUC ↑ 37 % (↑ 30 % ↑ 45 %) Tenofoviridisoproxilfumarat-C <sub>max</sub> ↑ 34 % (↑ 20 % ↑ 51 %) Tenofoviridisoproxilfumarat-C <sub>min</sub> ↑ 29 % (↑ 21 % ↑ 36 %)	Patienten sollten engmaschig auf Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, überwacht werden.
<b>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</b>		
<b>Efavirenz 600 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir (abends): alle mit einer Mahlzeit eingenommen Atazanavir-AUC ↔ 0 % (↓ 9 % ↑ 10 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> ↑ 17 % (↑ 8 % ↑ 27 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 42 % (↓ 51 % ↓ 31 %)*	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und REYATAZ wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Efavirenz 600 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 200 mg einmal täglich)	Atazanavir (abends): alle mit einer Mahlzeit eingenommen Atazanavir-AUC ↔ 6 % (↓ 10 % ↑ 26 %)*/** Atazanavir-C <sub>max</sub> ↔ 9 % (↓ 5 % ↑ 26 %)*/** Atazanavir-C <sub>min</sub> ↔ 12 % (↓ 16 % ↑ 49 %)*/**  * Verglichen mit REYATAZ® 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der C <sub>min</sub> von Atazanavir kann die Wirksamkeit von Atazanavir negativ beeinflussen. Der Mechanismus der Wechselwirkung von Efavirenz und Atazanavir ist die Induktion von CYP3A4.  ** basierend auf historischem Vergleich	
<b>Nevirapin 200 mg zweimal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studie	Nevirapin-AUC ↑ 26 % (↑ 17 % ↑ 36 %) Nevirapin-C <sub>max</sub> ↑ 21 % (↑ 11 % ↑ 32 %) Nevirapin-C <sub>min</sub> ↑ 35 % (↑ 25 % ↑ 47 %)  Atazanavir-AUC ↓ 19 % (↓ 35 % ↑ 2 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> ↔ 2 % (↓ 15 % ↑ 24 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 59 % (↓ 73 % ↓ 40 %)*  * Verglichen mit REYATAZ® 300 mg und Ritonavir 100 mg ohne Nevirapin. Diese Abnahme der C <sub>min</sub> von Atazanavir könnte die Wirksamkeit von Atazanavir negativ beeinflussen. Der Mechanismus der Wechselwirkung von Nevirapin und Atazanavir ist die Induktion von CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin und REYATAZ wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<i>Integrase-Inhibitoren</i>		
<b>Raltegravir 400 mg zweimal täglich</b> (Atazanavir/Ritonavir)	Raltegravir-AUC ↑ 41 % Raltegravir- $C_{max}$ ↑ 24 % Raltegravir- $C_{12hr}$ ↑ 77 % Der Mechanismus ist eine UGT1A1-Hemmung.	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.
<i>HCV-Protease-Inhibitoren</i>		
<b>Boceprevir 800 mg dreimal täglich</b> <b>(Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich)</b>	Boceprevir AUC ↔ 5 % Boceprevir $C_{max}$ ↔ 7 % Boceprevir $C_{min}$ ↔ 18 % Atazanavir AUC ↓ 35 % Atazanavir $C_{max}$ ↓ 25 % Atazanavir $C_{min}$ ↓ 49 % Ritonavir AUC ↓ 36 % Ritonavir $C_{max}$ ↓ 27 % Ritonavir $C_{min}$ ↓ 45 %	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir mit Boceprevir senkt den Wirkspiegel von Atazanavir, was zu einer geringeren Wirksamkeit und zu einem Verlust der Kontrolle über das HI-Virus führen kann. Die gleichzeitige Anwendung sollte von Fall zu Fall entschieden werden. Patienten sollten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze und keine Resistenz gegenüber dem HIV-Therapieregimen aufweisen. Ein intensives klinisches Monitoring und Laboruntersuchungen der Suppression des HI-Virus sollten gewährleistet sein.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
<b>Clarithromycin 500 mg zweimal täglich</b> (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 %) Eine Reduktion der Clarithromycindosis kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von 14-OH-Clarithromycin führen. Der Mechanismus der Wechselwirkung von Clarithromycin und Atazanavir ist die Hemmung von CYP3A4.	Es kann keine Empfehlung für eine Dosisreduktion gegeben werden; die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Clarithromycin muss daher mit Vorsicht erfolgen.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
<b>Ketoconazol 200 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Es wurde keine signifikante Auswirkung auf Atazanavir-Konzentrationen beobachtet.	Ketoconazol und Itraconazol sollten mit Vorsicht zusammen mit REYATAZ/Ritonavir angewendet werden; hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.
<b>Itraconazol</b>	Itraconazol, wie auch Ketoconazol, ist sowohl ein potenter Inhibitor als auch Substrat von CYP3A4.	
	Aufgrund von Daten von anderen geboosterten Proteaseinhibitoren und Ketoconazol, die eine 3-fache Erhöhung der AUC von Ketoconazol zeigten, ist zu erwarten, dass REYATAZ/Ritonavir die Ketoconazol- oder Itraconazol-Konzentrationen erhöht.	

Fortsetzung auf Seite 7



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>Voriconazol 200 mg zweimal täglich</b> (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich)  Patienten mit mindestens einem funktionalen CYP2C19-Allel	Voriconazol AUC ↓ 33 % (↓ 42 % ↓ 22 %) Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 10 % (↓ 22 % ↓ 4 %) Voriconazol C <sub>min</sub> ↓ 39 % (↓ 49 % ↓ 28 %) Atazanavir AUC ↓ 12 % (↓ 18 % ↓ 5 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 13 % (↓ 20 % ↓ 4 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓ 20 % (↓ 28 % ↓ 10 %) Ritonavir AUC ↓ 12 % (↓ 17 % ↓ 7 %) Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 9 % (↓ 17 % ↔ 0 %) Ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 25 % (↓ 35 % ↓ 14 %)  Bei der Mehrheit der Patienten mit mindestens einem funktionalen CYP2C19-Allel wird eine Reduktion sowohl der Voriconazol- als auch der Atazanavir-Exposition erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und REYATAZ mit Ritonavir wird nicht empfohlen, sofern nicht die Abwägung des Nutzens und Risikos für den Patienten die Anwendung von Voriconazol rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.4).  Wenn eine Voriconazol-Behandlung erforderlich wird, sollte, wenn möglich, eine Bestimmung des CYP2C19-Genotyps des Patienten erfolgen.  Falls die Kombination unvermeidlich ist, werden entsprechend dem CYP2C19-Status folgende Empfehlungen gegeben:
<b>Voriconazol 50 mg zweimal täglich</b> (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich)  Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel	Voriconazol AUC ↑ 561 % (↑ 451 % ↑ 699 %) Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 438 % (↑ 355 % ↑ 539 %) Voriconazol C <sub>min</sub> ↑ 765 % (↑ 571 % ↑ 1,020 %) Atazanavir AUC ↓ 20 % (↓ 35 % ↓ 3 %) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓ 19 % (↓ 34 % ↔ 0.2 %) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 13 %) Ritonavir AUC ↓ 11 % (↓ 20 % ↓ 1 %) Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 11 % (↓ 24 % ↑ 4 %) Ritonavir C <sub>min</sub> ↓ 19 % (↓ 35 % ↑ 1 %)  Bei einer kleinen Anzahl von Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel wird eine signifikant erhöhte Voriconazol-Exposition erwartet.	– Bei Patienten mit mindestens einem funktionalen CYP2C19-Allel wird eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich eines Wirksamkeitsverlusts sowohl von Voriconazol (klinische Anzeichen) als auch von Atazanavir (virologisches Ansprechen) empfohlen.  – Bei Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel wird eine engmaschige klinische und Laborwert-Überwachung hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen empfohlen, die mit Voriconazol in Verbindung gebracht werden können.  Wenn der Genotyp nicht festgestellt werden kann, sollte eine umfassende Überwachung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt werden.
<b>Fluconazol 200 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Die Konzentrationen von Atazanavir und Fluconazol wurden durch die gemeinsame Anwendung von REYATAZ/Ritonavir und Fluconazol nicht signifikant verändert.	Es ist keine Dosisanpassung für Fluconazol und REYATAZ erforderlich.
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE</b>		
<b>Rifabutin 150 mg zweimal wöchentlich</b> (Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Rifabutin-AUC ↑ 48 % (↑ 19 % ↑ 84 %) ** Rifabutin-C <sub>max</sub> ↑ 149 % (↑ 103 % ↑ 206 %) ** Rifabutin-C <sub>min</sub> ↑ 40 % (↑ 5 % ↑ 87 %) ** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-AUC ↑ 990 % (↑ 714 % ↑ 1361 %) ** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-C <sub>max</sub> ↑ 677 % (↑ 513 % ↑ 883 %) ** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-C <sub>min</sub> ↑ 1045 % (↑ 715 % ↑ 1510 %) **  ** Verglichen mit Rifabutin 150 mg einmal täglich allein. Gesamt-Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin-AUC: ↑ 119 % (↑ 78 % ↑ 169 %).  In früheren Studien wurde die Pharmakokinetik von Atazanavir durch Rifabutin nicht verändert.	Zusammen mit REYATAZ angewendet, ist die empfohlene Dosis für Rifabutin 150 mg dreimal wöchentlich an festen Tagen (z. B. Montag-Mittwoch-Freitag). Aufgrund des zu erwartenden Anstiegs der Rifabutin-Exposition ist ein verstärktes Monitoring bzgl. Rifabutin-assoziiierter Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis sicherzustellen. Eine weitere Dosisreduzierung von Rifabutin auf 150 mg zweimal wöchentlich an festen Tagen wird bei Patienten empfohlen, die die 150 mg-Dosis dreimal wöchentlich nicht vertragen. Dabei ist zu bedenken, dass die zweimal wöchentliche Dosis von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition darstellt, was zum Risiko einer Rifamycin-Resistenz und Therapieversagen führen kann. Es ist keine Dosisanpassung für REYATAZ erforderlich.
<b>Rifampicin</b>	Rifampicin ist ein starker CYP3A4-Induktor und verursacht nachweislich eine 72%ige Abnahme der Atazanavir-AUC, was zu virologischem Versagen und Resistenzentwicklung führen kann. Bei Versuchen, die verminderte Exposition durch eine Dosissteigerung von REYATAZ oder anderen Proteaseinhibitoren mit Ritonavir zu kompensieren, wurden sehr häufig Leberreaktionen beobachtet.	Die Kombination von Rifampicin und REYATAZ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung auf Seite 8



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIPSYCHOTIKA		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch REYATAZ ist eine Erhöhung der Quetiapinkonzentration zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit REYATAZ ist kontraindiziert, da REYATAZ die Toxizität von Quetiapin erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Plasmakonzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE		
H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten		
Ohne Tenofoviridisoproxilfumarat		
Bei HIV-infizierten Patienten mit Atazanavir/Ritonavir in der empfohlenen Dosierung 300/100 mg einmal täglich		<b>Bei Patienten, die kein Tenofoviridisoproxilfumarat einnehmen:</b> Bei Anwendung von REYATAZ® 300 mg und Ritonavir 100 mg zusammen mit einem H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten soll eine Dosierung äquivalent zu Famotidin 20 mg zweimal täglich nicht überschritten werden. Wenn eine höhere Dosierung eines H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten erforderlich ist (z. B. Famotidin 40 mg zweimal täglich oder äquivalente Dosierung), kann eine Erhöhung der REYATAZ/Ritonavir-Dosis von 300/100 mg auf 400/100 mg in Erwägung gezogen werden.
Famotidin 20 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC ↓ 18 % (↓ 25 % ↑ 1 %) Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 20 % (↓ 32 % ↓ 7 %) Atazanavir-C <sub>min</sub> ↔ 1 % (↓ 16 % ↑ 18 %)	
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC ↓ 23 % (↓ 32 % ↓ 14 %) Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 23 % (↓ 33 % ↓ 12 %) Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 20 % (↓ 31 % ↓ 8 %)	
Bei gesunden Probanden mit Atazanavir/Ritonavir in höherer Dosierung von 400/100 mg einmal täglich		
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC ↔ 3 % (↓ 14 % ↑ 22 %) Atazanavir-C <sub>max</sub> ↔ 2 % (↓ 13 % ↑ 8 %) Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 14 % (↓ 32 % ↑ 8 %)	
Mit Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich		
Bei HIV-infizierten Patienten mit Atazanavir/Ritonavir in der empfohlenen Dosierung 300/100 mg einmal täglich		<b>Bei Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat einnehmen:</b> Wenn REYATAZ/Ritonavir gleichzeitig zusammen mit Tenofoviridisoproxilfumarat und einem H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden soll, wird eine Dosiserhöhung von REYATAZ auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Eine Dosis, die 40 mg Famotidin zweimal täglich entspricht, sollte nicht überschritten werden.
Famotidin 20 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC ↓ 21 % (↓ 34 % ↓ 4 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 21 % (↓ 36 % ↓ 4 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 19 % (↓ 37 % ↑ 5 %)*	
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC ↓ 24 % (↓ 36 % ↓ 11 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 23 % (↓ 36 % ↓ 8 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 25 % (↓ 47 % ↑ 7 %)*	
Bei HIV-infizierten Patienten mit Atazanavir/Ritonavir in der erhöhten Dosierung 400/100 mg einmal täglich		
Famotidin 20 mg zweimal täglich	Atazanavir AUC ↑ 18 % (↑ 6,5 % ↑ 30 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↑ 18 % (↑ 6,7 % ↑ 31 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑ 24 % (↑ 10 % ↑ 39 %)*	
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir AUC ↔ 2,3 % (↓ 13 % ↑ 10 %)* Atazanavir C <sub>max</sub> ↔ 5 % (↓ 17 % ↑ 8,4 %)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↔ 1,3 % (↓ 10 % ↑ 15 %)*	
	* Im Vergleich zu Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich und Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg jeweils als Einmaldosis mit einer Mahlzeit. Im Vergleich zu Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg <b>ohne Tenofoviridisoproxilfumarat</b> wird erwartet, dass die Atazanavirkonzentrationen zusätzlich um 20 % verringert sind.  Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir, da H <sub>2</sub> -Blocker den pH-Wert im Magen erhöhen.	

Fortsetzung auf Seite 9





Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>Protonenpumpeninhibitoren</b>		
<b>Omeprazol 40 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir (morgens): 2 h nach Omeprazol Atazanavir-AUC ↓ 61 % (↓ 65 % ↓ 55 %) Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 66 % (↓ 62 % ↓ 49 %) Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 65 % (↓ 71 % ↓ 59 %)	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Ritonavir und Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination als unvermeidbar beurteilt wird, wird eine engmaschige klinische Überwachung in Kombination mit einer Dosiserhöhung von REYATAZ auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen; Dosierungen von Protonenpumpeninhibitoren vergleichbar mit Omeprazol 20 mg sollten nicht überschritten werden. (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Omeprazol 20 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir (morgens): 1 h nach Omeprazol Atazanavir-AUC ↓ 30 % (↓ 43 % ↓ 14 %)* Atazanavir-C <sub>max</sub> ↓ 31 % (↓ 42 % ↓ 17 %)* Atazanavir-C <sub>min</sub> ↓ 31 % (↓ 46 % ↓ 12 %)* * Verglichen mit Atazanavir 300 mg einmal täglich und Ritonavir 100 mg einmal täglich. Die Verringerung von AUC, C <sub>max</sub> und C <sub>min</sub> wurde nicht abgeschwächt, wenn eine erhöhte Dosis von REYATAZ/Ritonavir (400/100 mg einmal täglich) um 12 Stunden zeitlich von Omeprazol getrennt wurde. Obwohl dies nicht untersucht wurde, werden für andere Protonenpumpeninhibitoren ähnliche Ergebnisse erwartet. Die Verringerung der Atazanavir-Exposition könnte die Wirksamkeit von Atazanavir negativ beeinflussen. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir, da durch Protonenpumpeninhibitoren der pH-Wert im Magen angehoben wird.	
<b>Antazida</b>		
<b>Antazida und gepufferte Arzneimittel</b>	Verringerte Atazanavir-Plasmaspiegel können in Folge eines erhöhten gastrischen pH-Wertes auftreten, wenn Antazida, einschließlich gepufferter Arzneimittel, zusammen mit REYATAZ eingenommen werden.	REYATAZ sollte zwei Stunden vor oder eine Stunde nach Antazida oder gepuffer-ten Arzneimitteln eingenommen werden.
<b>ALPHA-1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST</b>		
<b>Alfuzosin</b>	Möglicherweise erhöhte Alfuzosinkonzentrationen, die zu Hypotonie führen können. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die CYP3A4-Hemmung durch REYATAZ und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Alfuzosin mit REYATAZ ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANTIKOAGULANTIEN</b>		
<b>Warfarin</b>	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ kann zu einer Zunahme oder Abnahme der Warfarin-Konzentrationen führen.	Es wird empfohlen, dass die International Normalised Ratio (INR) während der Behandlung mit REYATAZ, besonders zu Therapiebeginn, sorgfältig überwacht wird.
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
<b>Carbamazepin</b>	REYATAZ kann aufgrund von CYP3A4-Inhibition die Plasmaspiegel von Carbamazepin erhöhen. Aufgrund der Enzym-induzierenden Wirkung von Carbamazepin kann eine Verringerung der REYATAZ-Exposition nicht ausgeschlossen werden.	Carbamazepin sollte in Kombination mit REYATAZ mit Vorsicht angewendet werden. Falls nötig, sind die Carbamazepin-Serumkonzentrationen zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen. Das virologische Ansprechen des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.
<b>Phenytoin, Phenobarbital</b>	Ritonavir kann aufgrund von CYP2C9- und CYP2C19-Inhibition die Plasmaspiegel von Phenytoin und/oder Phenobarbital senken. Aufgrund der Enzym-induzierenden Wirkung von Phenytoin/Phenobarbital kann eine Verringerung der REYATAZ-Exposition nicht ausgeschlossen werden.	Phenobarbital und Phenytoin sollten in Kombination mit REYATAZ/Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden. Wenn REYATAZ/Ritonavir zusammen mit Phenytoin oder Phenobarbital angewendet wird, kann eine Dosisanpassung von Phenytoin oder Phenobarbital erforderlich sein. Das virologische Ansprechen des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.
<b>Lamotrigin</b>	Die gleichzeitige Anwendung von Lamotrigin mit REYATAZ/Ritonavir kann aufgrund einer UGT1A4-Induktion die Lamotrigin-Plasmakonzentrationen verringern.	Lamotrigin sollte in Kombination mit REYATAZ/Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden. Falls nötig, sind die Lamotrigin-Konzentrationen zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen.

Fortsetzung auf Seite 10



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTINEOPLASTISCHE MITTEL UND IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
<i>Antineoplastische Mittel</i>		
<b>Irinotecan</b>	Atazanavir hemmt die UGT und kann Auswirkungen auf den Metabolismus von Irinotecan haben, was zu einer erhöhten Irinotecan-Toxizität führen kann.	Wenn REYATAZ zusammen mit Irinotecan angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig auf mit Irinotecan assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
<i>Immunsuppressiva</i>		
<b>Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus</b>	Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von REYATAZ aufgrund der Hemmung von CYP3A4 erhöht sein.	Eine engmaschigere Überwachung der therapeutischen Konzentrationen dieser Arzneimittel wird bis zur Stabilisierung der Plasmaspiegel empfohlen.
<b>KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE</b>		
<i>Antiarrhythmika</i>		
<b>Amiodaron, Lidocain (systemisch), Chinidin</b>	Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von REYATAZ erhöht sein. Der Wechselwirkungsmechanismus von Amiodaron oder Lidocain (systemisch) und Atazanavir beruht auf der Hemmung von CYP3A. Chinidin hat eine geringe therapeutische Breite und ist aufgrund der möglichen Hemmung von CYP3A durch REYATAZ kontraindiziert.	Vorsicht ist geboten und es wird, sofern möglich, eine Überwachung der therapeutischen Konzentration empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Calciumkanalblocker</i>		
<b>Bepridil</b>	REYATAZ darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die ein Substrat von CYP3A4 sind und eine enge therapeutische Breite haben.	Die gleichzeitige Anwendung mit Bepridil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg einmal täglich</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Diltiazem-AUC ↑ 125 % (↑ 109 % ↑ 141 %) Diltiazem-C <sub>max</sub> ↑ 98 % (↑ 78 % ↑ 119 %) Diltiazem-C <sub>min</sub> ↑ 142 % (↑ 114 % ↑ 173 %) Desacetyl-Diltiazem-AUC ↑ 165 % (↑ 145 % ↑ 187 %) Desacetyl-Diltiazem-C <sub>max</sub> ↑ 172 % (↑ 144 % ↑ 203 %) Desacetyl-Diltiazem-C <sub>min</sub> ↑ 121 % (↑ 102 % ↑ 142 %) Es wurde keine signifikante Auswirkung auf Atazanavir-Konzentrationen beobachtet. Im Vergleich zu Atazanavir allein war ein erhöhtes maximales PR-Intervall zu beobachten. Die gleichzeitige Anwendung von Diltiazem und REYATAZ/Ritonavir wurde nicht untersucht. Der Mechanismus der Wechselwirkung von Diltiazem und Atazanavir ist die Hemmung von CYP3A4.	Eine anfängliche Dosisreduktion von Diltiazem um 50 % mit nachfolgender Dositration nach Bedarf und unter EKG-Überwachung wird empfohlen.
<b>Verapamil</b>	Serumkonzentrationen von Verapamil können durch REYATAZ aufgrund der Hemmung von CYP3A4 erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und REYATAZ ist Vorsicht geboten.
<b>KORTIKOSTEROIDE</b>		
<b>Fluticasonpropionat 50 µg intranasal viermal täglich über 7 Tage angewendet</b> (Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich)	Die Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat stiegen signifikant an, während die endogenen Kortisonspiegel um etwa 86 % sanken (90 % Konfidenzintervall 82–89 %). Deutlichere Auswirkungen sind möglicherweise nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroide Wirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat erhielten. Diese könnten ebenso bei anderen Kortikosteroiden (z. B. Budesonid) auftreten, die über P450 3A metabolisiert werden. Die Auswirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf den Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher unbekannt. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4.	Eine gleichzeitige Anwendung von REYATAZ/Ritonavir mit diesen Glukokortikoiden wird nicht empfohlen, es sei denn der mögliche Nutzen einer Behandlung überwiegt die Risiken systemischer kortikosteroide Wirkungen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Kortikosteroiddosis zusammen mit einer engmaschigen Überwachung der lokalen und systemischen Wirkungen sollte in Betracht gezogen werden, oder es sollte ein Wechsel auf ein Glukokortikoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), erwogen werden. Darüber hinaus muss möglicherweise im Falle eines Absetzens der Glukokortikoide eine schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum erfolgen.

Fortsetzung auf Seite 11



Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
EREKILE DYSFUNKTION		
PDE5-Inhibitoren		
Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil	Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil werden durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ kann zu einer erhöhten Konzentration des PDE5-Inhibitors und einem vermehrten Auftreten von mit PDE5-Inhibitoren assoziierten Nebenwirkungen, einschließlich Hypotonie, Sehstörungen und Priapismus, führen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4.	Patienten müssen vor diesen möglichen Nebenwirkungen gewarnt werden, wenn sie PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zusammen mit REYATAZ anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch PULMONALE ARTERIELLE HYPERTONIE in dieser Tabelle für zusätzliche Information zur gleichzeitigen Anwendung von REYATAZ mit Sildenafil.
PFLANZLICHE HEILMITTEL		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Es ist zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit REYATAZ zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaspiegel von Atazanavir führen kann. Dieser Effekt kann durch Induktion von CYP3A4 hervorgerufen werden. Es besteht das Risiko eines Therapieversagens sowie einer Resistenzentwicklung (siehe Abschnitt 4.3).	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ zusammen mit Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 25 µg + Norgestimat (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol-AUC ↓ 19 % (↓ 25 % ↓ 13 %) Ethinylestradiol-C <sub>max</sub> ↓ 16 % (↓ 26 % ↓ 5 %) Ethinylestradiol-C <sub>min</sub> ↓ 37 % (↓ 45 % ↓ 29 %) Norgestimat-AUC ↑ 85 % (↑ 67 % ↑ 105 %) Norgestimat-C <sub>max</sub> ↑ 68 % (↑ 51 % ↑ 88 %) Norgestimat-C <sub>min</sub> ↑ 102 % (↑ 77 % ↑ 131 %)  Während die Konzentration von Ethinylestradiol durch die Einnahme von Atazanavir allein erhöht wurde (aufgrund der Hemmung von sowohl UGT als auch CYP3A4), war der Nettoeffekt von Atazanavir/Ritonavir eine Senkung des Ethinylestradiolspiegels aufgrund der induzierenden Wirkung von Ritonavir.  Die Erhöhung der Gestagenexposition kann zu entsprechenden Nebenwirkungen führen (z. B. Insulinresistenz, Dyslipidämie, Akne und Schmierblutungen) und dadurch möglicherweise die Compliance beeinflussen.	Bei gleichzeitiger Anwendung eines oralen Kontrazeptivums mit REYATAZ/Ritonavir wird empfohlen, dass das orale Kontrazeptivum mindestens 30 µg Ethinylestradiol enthalten sollte. Die Patientin sollte auf die strikte Einhaltung des Dosierungsschemas für das Kontrazeptivum hingewiesen werden. Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ/Ritonavir mit anderen hormonellen Kontrazeptiva oder oralen Kontrazeptiva, welche andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte deshalb vermieden werden. Eine andere zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung sollte in Betracht gezogen werden.
Ethinylestradiol 35 µg + Norethisteron (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol AUC ↑ 48 % (↑ 31 % ↑ 68 %) Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 15 % (↓ 1 % ↑ 32 %) Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ↑ 91 % (↑ 57 % ↑ 133 %) Norethisteron AUC ↑ 110 % (↑ 68 % ↑ 162 %) Norethisteron C <sub>max</sub> ↑ 67 % (↑ 42 % ↑ 196 %) Norethisteron C <sub>min</sub> ↑ 262 % (↑ 157 % ↑ 409 %)  Die Erhöhung der Gestagenexposition kann zu entsprechenden Nebenwirkungen führen (z. B. Insulinresistenz, Dyslipidämie, Akne und Schmierblutungen) und dadurch möglicherweise die Compliance beeinflussen.	
LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE		
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
Simvastatin Lovastatin	Der Metabolismus von Simvastatin und Lovastatin ist stark abhängig von CYP3A4, eine gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ kann zu erhöhten Konzentrationen führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin oder Lovastatin mit REYATAZ ist kontraindiziert aufgrund eines erhöhten Risikos für Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin	Das Risiko für Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse kann auch erhöht sein in Kombination mit Atorvastatin, das ebenfalls durch CYP3A4 metabolisiert wird.	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit REYATAZ 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).

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>Pravastatin Fluvastatin</b>	Auch wenn es nicht untersucht wurde, besteht die Möglichkeit einer Erhöhung der Pravastatin- oder Fluvastatin-Exposition, wenn diese zusammen mit Proteaseinhibitoren angewendet werden. Pravastatin wird nicht durch CYP3A4 metabolisiert. Fluvastatin wird teilweise durch CYP2C9 metabolisiert.	Es ist Vorsicht geboten.
<b>BETA-AGONISTEN ZUR INHALATION</b>		
<b>Salmeterol</b>	Die gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ kann zu erhöhten Konzentrationen von Salmeterol und vermehrtem Auftreten von mit Salmeterol assoziierten Nebenwirkungen führen.  Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol mit REYATAZ wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<b>OPIOIDE</b>		
<b>Buprenorphin, einmal täglich, stabile Erhaltungsdosis</b> (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Buprenorphin-AUC ↑ 67 % Buprenorphin-C <sub>max</sub> ↑ 37 % Buprenorphin-C <sub>min</sub> ↑ 69 % Norbuprenorphin-AUC ↑ 105 % Norbuprenorphin-C <sub>max</sub> ↑ 61 % Norbuprenorphin-C <sub>min</sub> ↑ 101 %  Der Wechselwirkungsmechanismus ist CYP3A4- und UGT1A1-Hemmung. Die Konzentrationen von Atazanavir (wenn es mit Ritonavir gegeben wurde) waren nicht signifikant beeinträchtigt.	Bei gemeinsamer Anwendung mit REYATAZ mit Ritonavir ist eine klinische Überwachung bezüglich Sedierung und kognitiver Effekte angezeigt. Eine Reduktion der Buprenorphindosis kann in Betracht gezogen werden.
<b>Methadon, stabile Erhaltungsdosis</b> (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Methadonkonzentrationen beobachtet. Da eine niedrige Dosis Ritonavir (100 mg zweimal täglich) keine signifikante Wirkung auf die Methadonkonzentrationen hatte, wird auf Grundlage dieser Daten keine Wechselwirkung erwartet, wenn Methadon zusammen mit REYATAZ angewendet wird.	Es ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Methadon zusammen mit REYATAZ angewendet wird.
<b>PULMONALE ARTERIELLE HYPERTONIE</b>		
<i>PDE5-Inhibitoren</i>		
<b>Sildenafil</b>	Die gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ kann zu erhöhten Konzentrationen des PDE5-Inhibitors und vermehrtem Auftreten von mit PDE5-Inhibitoren assoziierten Nebenwirkungen führen.  Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Für Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie wurde für eine gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ keine sichere und wirksame Dosis ermittelt. Sildenafil ist kontraindiziert, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.3).
<b>SEDATIVA</b>		
<i>Benzodiazepine</i>		
<b>Midazolam Triazolam</b>	Midazolam und Triazolam werden weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ kann einen starken Konzentrationsanstieg dieser Benzodiazepine auslösen. Es wurde keine Arzneimittelwechselwirkungsstudie hinsichtlich der gemeinsamen Anwendung von REYATAZ mit Benzodiazepinen durchgeführt. Durch Extrapolation von Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden deutlich höhere Plasmakonzentrationen erwartet, wenn Midazolam oral angewendet wird. Daten zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Proteaseinhibitoren deuten auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	Gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Triazolam oder oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von REYATAZ mit parenteral verabreichtem Midazolam Vorsicht geboten ist. Wenn REYATAZ gleichzeitig mit parenteralen Darreichungsformen von Midazolam angewendet wird, sollte dies auf einer Intensivstation oder in einer ähnlichen Umgebung erfolgen, in der eine engmaschige 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.





- Wenn ein orales Kontrazeptivum gleichzeitig mit REYATAZ ohne Ritonavir angewendet wird, wird empfohlen, dass das orale Kontrazeptiva nicht mehr als 30 µg Ethinylestradiol enthält
- Es ist keine Dosisanpassung von Lamotrigin erforderlich

**Kinder und Jugendliche**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Weitergehende Erfahrungen bei schwangeren Frauen (zwischen 300–1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko von Atazanavir hin. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von REYATAZ mit Ritonavir während der Schwangerschaft kann in Erwägung gezogen werden, vorausgesetzt, dass der mögliche Nutzen das mögliche Risiko rechtfertigt.

In der klinischen Studie AI424-182 wurde REYATAZ/Ritonavir (300/100 mg oder 400/100 mg) zusammen mit Zidovudin/Lamivudin bei 41 schwangeren Frauen während des zweiten oder dritten Trimesters angewendet. Bei 6 von 20 (30 %) Frauen unter REYATAZ/Ritonavir 300/100 mg und bei 13 von 21 (62 %) Frauen unter REYATAZ/Ritonavir 400/100 mg trat eine Hyperbilirubinämie vom Grad 3–4 auf. Es wurden keine Fälle von Laktatazidose in der klinischen Studie AI424-182 beobachtet.

In der Studie wurden 40 Säuglinge untersucht, die eine antiretrovirale prophylaktische Therapie (welche kein REYATAZ enthielt) erhielten und zum Zeitpunkt der Geburt und/oder während der ersten 6 Monate post partum einen negativen HIV-1-DNA-Test aufwiesen. Drei von 20 Säuglingen (15 %), die von Frauen geboren wurden, die mit REYATAZ/Ritonavir 300/100 mg behandelt wurden und vier von 20 Säuglingen (20 %), die von Frauen geboren wurden, die mit REYATAZ/Ritonavir 400/100 mg behandelt wurden, hatten Bilirubinwerte vom Grad 3–4. Es gab keine Hinweise auf einen pathologischen Ikterus und sechs von 40 Kindern in dieser Studie erhielten für maximal 4 Tage eine Lichttherapie. Es wurden keine Fälle eines Kernikterus bei Neugeborenen berichtet.

Bezüglich Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2 und bezüglich pharmakokinetischer Daten siehe Abschnitt 5.2.

Es ist nicht bekannt, ob die Behandlung der Mutter mit REYATAZ mit Ritonavir während der Schwangerschaft die physiologische Neugeborenen-Hyperbilirubinämie verstärkt und zum Kernikterus bei Neugeborenen und Säuglingen führt. Im Zeitraum vor der Entbindung sollte eine zusätzliche Überwachung der Schwangeren erwogen werden.

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Atazanavir oder dessen Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Studien an Ratten ergaben, dass Atazanavir in die Milch über-

geht. Als generelle Regel gilt die Empfehlung, dass zur Vermeidung der HIV-Übertragung HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen dürfen.

**Fertilität**

In einer nicht-klinischen Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten veränderte Atazanavir den Östruszyklus, ohne dass das Paarungsverhalten oder die Fertilität beeinflusst wurden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien mit REYATAZ zur Verkehrstüchtigkeit und zur Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass während der Anwendung von Regimen, die REYATAZ enthalten, über Benommenheit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

**4.8 Nebenwirkungen****a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die Sicherheit von REYATAZ in Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde in kontrollierten klinischen Studien mit 1.806 erwachsenen Patienten evaluiert, die einmal täglich 400 mg REYATAZ (1.151 Patienten, 52 Wochen mittlere Behandlungsdauer und 152 Wochen maximale Behandlungsdauer) oder einmal täglich 300 mg REYATAZ mit 100 mg Ritonavir (655 Patienten, 96 Wochen mittlere Behandlungsdauer und 108 Wochen maximale Behandlungsdauer) erhielten.

Die Nebenwirkungen waren konsistent zwischen den Patienten, die 400 mg REYATAZ einmal täglich erhielten, und den Patienten, die 300 mg REYATAZ mit 100 mg Ritonavir einmal täglich erhielten, abgesehen davon, dass Ikterus und erhöhte Gesamt-Bilirubin Spiegel für REYATAZ mit Ritonavir häufiger berichtet wurden.

Unter den Patienten, die 400 mg REYATAZ einmal täglich oder 300 mg REYATAZ mit 100 mg Ritonavir einmal täglich erhielten, waren die einzigen Nebenwirkungen jedweden Schweregrades, die sehr häufig und zumindest in einem möglichen Kausalzusammenhang mit Behandlungsschemata berichtet wurden, die REYATAZ und einen oder mehr NRTIs enthielten: Übelkeit (20 %), Durchfall (10 %) und Ikterus (13 %). Unter den Patienten, die 300 mg REYATAZ mit 100 mg Ritonavir erhielten, betrug die Häufigkeit eines Ikterus 19 %. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde ein Ikterus innerhalb weniger Tage bis zu wenigen Monaten nach Behandlungsbeginn berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**b. Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen**

Die Bewertung der Nebenwirkungen von REYATAZ basiert auf Sicherheitsdaten aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis

$< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 14

**c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. 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).

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

**Metabolische Parameter**

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

**Hautausschlag und damit assoziierte Syndrome**

Hautausschläge treten gewöhnlich als leichte bis mäßige makulopapulöse Exantheme in den ersten 3 Wochen nach Beginn der Behandlung mit REYATAZ auf.

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme, toxische Exantheme und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von REYATAZ berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Laborwertabweichungen**

Die am häufigsten berichteten Laborwertabweichungen bei Patienten, die Regimen mit REYATAZ und einem oder mehreren NRTIs erhielten, waren erhöhtes Gesamtbilirubin, vorwiegend berichtet als erhöhtes 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 REYATAZ einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich über einen mittleren Zeitraum von 95 Wochen behandelt wurden, hatten 53 % einen Anstieg des Gesamtbilirubins von Grad 3–4. Unter den nicht vorbehandelten Patienten, die mit 300 mg REYATAZ einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich über einen mittleren Zeitraum 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  $\geq 2$  % der Patienten, die Regimen mit REYATAZ und einem oder mehreren

<b>Erkrankungen des Immunsystems:</b>	gelegentlich: Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</b>	gelegentlich: Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Anorexie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen:</b>	gelegentlich: Depressionen, Orientierungslosigkeit, Angst, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, anomale Träume
<b>Erkrankungen des Nervensystems:</b>	häufig: Kopfschmerzen; gelegentlich: periphere Neuropathie, Synkope, Amnesie, Schwindel, Benommenheit, Dysgeusie
<b>Augenerkrankungen:</b>	häufig: Ikterus der Augen
<b>Herzerkrankungen:</b>	gelegentlich: Torsade de pointes <sup>a</sup> ; selten: QTc-Verlängerung <sup>a</sup> , Ödem, Palpitation
<b>Gefäßerkrankungen:</b>	gelegentlich: Bluthochdruck
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</b>	gelegentlich: Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</b>	häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie; gelegentlich: Pankreatitis, Gastritis, aufgeblähtes Abdomen, aphthöse Stomatitis, Blähungen, Mundtrockenheit
<b>Leber- und Gallenerkrankungen:</b>	häufig: Ikterus; gelegentlich: Hepatitis, Cholelithiasis <sup>a</sup> , Cholestase <sup>a</sup> ; selten: Hepatosplenomegalie, Cholezystitis <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</b>	häufig: Ausschlag; gelegentlich: Erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxisches Exanthem <sup>a,b</sup> , Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) <sup>a,b</sup> , Angio-ödem <sup>a</sup> , Urticaria, Alopezie, Juckreiz; selten: Stevens-Johnson-Syndrom <sup>a,b</sup> , vesikulobullöser Ausschlag, Ekzem, Gefäßerweiterung
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</b>	gelegentlich: Muskeltrophie, Arthralgie, Myalgie; selten: Myopathie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</b>	gelegentlich: Nierensteine <sup>a</sup> , Hämaturie, Proteinurie, Polyakisurie; interstitielle Nephritis; selten: Nierenschmerzen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</b>	gelegentlich: Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</b>	häufig: Erschöpfung; gelegentlich: Brustschmerz, Unwohlsein, Fieber, Asthenie; selten: anomaler Gang

<sup>a</sup> Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung beobachtet. Die Einschätzung der Häufigkeit erfolgte jedoch anhand einer statistischen Berechnung, die auf der Gesamtzahl der Patienten basierte, die REYATAZ in randomisierten, kontrollierten und anderen verfügbaren klinischen Studien erhalten hatten (n = 2321).

<sup>b</sup> Siehe Abschnitt c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Details.

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 REYATAZ behandelt wurden, zeigten gleichzeitig einen Grad 3–4 ALT/AST-Anstieg und einen Grad 3–4 Gesamtbilirubin-Anstieg.

#### d. Kinder und Jugendliche

Die mittlere Behandlungsdauer mit REYATAZ bei Kindern im Alter von 3 Monaten bis unter 18 Jahren betrug in klinischen Studien 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 REYATAZ erhielten, war eine Erhöhung des Gesamtbilirubins ( $\geq 2,6$ -fach ULN, Grad 3–4), die bei 45 % der Patienten auftrat.

#### e. 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 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 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 der Transaminase-Erhöhungen während der Therapie bei koinfizierten Patienten war zwischen REYATAZ und Regimen von Vergleichspräparaten ähnlich (siehe Abschnitt 4.4).

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 anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

#### 4.9 Überdosierung

Erfahrungen beim Menschen mit einer akuten Überdosierung von REYATAZ sind begrenzt. Einzeldosen von bis zu 1.200 mg sind von gesunden Probanden ohne unerwünschte symptomatische Wirkungen eingenommen worden. Bei hohen Dosierungen, die zu einer starken Arzneimittel-Exposition führen, können Ikterus infolge einer indirekten (unkonjugierten) Hyperbilirubinämie (ohne damit verbundene Veränderungen der Leberfunktionswerte) oder Verlängerungen des PR-Intervalls auftreten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Behandlung einer Überdosierung mit REYATAZ sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich einer Überwachung der Vitalfunktionen, des Elektrokardiogramms (EKG) und des klinischen Zustands des Patienten. Falls indiziert, sollte die Entfernung von nicht resorbiertem Atazanavir durch induziertes Erbrechen oder eine Magenspülung erfolgen. Die Gabe von Aktivkohle kann ebenfalls bei der Entfernung von nicht resorbiertem Wirkstoff helfen. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit REYATAZ. Da Atazanavir vornehmlich in der Leber metabolisiert wird und einer starken Proteinbindung unterliegt, wird eine Dialyse wahrscheinlich keine signifikante Entfernung dieses Arzneimittels bewirken.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE08

**Wirkungsmechanismus:** Atazanavir ist ein azapeptidischer HIV-1-Proteasehemmer (PI). Der Wirkstoff blockiert selektiv das virus-



spezifische 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.

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

#### Resistenz

##### **Nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten**

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. In klinischen Studien mit nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten, die geboostertes Atazanavir erhielten, trat bei Patienten ohne PI-Substitution zu Studienbeginn keine I50L-Substitution auf. Die N88S-Substitution wurde bei Patienten mit virologischem Versagen bei Behandlung mit Atazanavir (mit oder ohne Ritonavir) nur selten beobachtet. Während diese Substitution zu einer geringeren Suszeptibilität gegenüber Atazanavir führen kann, wenn sie zusammen mit anderen Substitutionen im Proteasegen auftritt, zeigte sich in klinischen Studien, dass N88S alleine nicht immer zu einer phänotypischen Resistenz gegen Atazanavir führt oder einen beständigen Einfluss auf die klinische Wirksamkeit hat.

**Tabelle 3:**  
**De-novo-Substitutionen bei Therapie-naiven Patienten mit Therapieversagen unter Atazanavir + Ritonavir (Studie 138, 96 Wochen)**

Häufigkeit	De-novo-PI-Substitution (n = 26) <sup>a</sup>
> 20 %	keine
10–20 %	keine

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit Genotyp-Paaren, die als virologische Versager klassifiziert sind (HIV-RNA  $\geq$  400 Kopien/ml).

Bei 5 von 26 der mit REYATAZ/Ritonavir bzw. 7 von 26 der mit Lopinavir/Ritonavir behandelten Patienten mit virologischem Versagen trat eine M184I/V-Substitution auf.

##### **Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten**

Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus den Studien 009, 043 und 045 wurde für 100 Isolate von Patienten, die als virologische Versager bezeichnet wurden unter einer Therapie, die entweder Atazanavir, Atazanavir + Ritonavir oder Atazanavir + Saquinavir beinhaltete, nachgewiesen, dass sie eine Resistenz gegenüber Atazanavir entwickelt hatten. Von den 60 Isolaten von Patienten, die entweder mit Atazanavir oder Atazanavir + Ritonavir behandelt wurden, wiesen 18 (30 %) den zuvor bei Therapie-naiven Patienten beschriebenen I50L-Phänotyp auf.

**Tabelle 4:**  
**De-novo-Substitutionen bei vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen unter Atazanavir + Ritonavir (Studie 045, 48 Wochen)**

Häufigkeit	De-novo-PI-Substitution (n = 35) <sup>a,b</sup>
> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10–20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten mit Genotyp-Paaren, die als virologische Versager klassifiziert sind (HIV-RNA  $\geq$  400 Kopien/ml).

<sup>b</sup> Zehn Patienten zeigten zu Studienbeginn eine phänotypische Resistenz gegen Atazanavir + Ritonavir (Fold Change [FC] > 5,2). Die FC-Empfindlichkeit in Zellkulturen im Vergleich zur Wildtyp-Referenz wurde mit PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, Kalifornien, USA) getestet.

Keine der De-novo-Substitutionen (siehe Tabelle 4) ist spezifisch gegen Atazanavir gerichtet und spiegelt möglicherweise das Wiederauftreten einer archivierten Resistenz gegen Atazanavir + Ritonavir in der vorbehandelten Population aus Studie 045 wider.

Die Resistenz bei antiretroviral vorbehandelten Patienten entsteht hauptsächlich durch Akkumulation von majoren und minoren Resistenz-Mutationen, die zuvor als an der Proteasehemmer-Resistenzentstehung beteiligt beschrieben wurden.

#### Klinische Ergebnisse

##### **Bei nicht antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten**

**Studie 138** ist eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische, prospektive Studie mit nicht vorbehandelten Patienten in der REYATAZ/Ritonavir (300 mg/100 mg einmal täglich) gegen Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg zweimal täglich) jeweils in Kombination mit der fixen Dosiskombination Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin (300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich) getestet wurde. Der REYATAZ/Ritonavir-Arm zeigte im Vergleich zu dem Lopinavir/Ritonavir-Arm eine vergleichbare (nicht unterlegene) antivirale Wirksamkeit, beurteilt durch den Anteil der Patienten mit HIV-RNA < 50 Kopien/ml nach 48 Wochen (Tabelle 5 auf Seite 16).

Analysen von Daten über eine Behandlungsdauer von 96 Wochen zeigten eine dauerhafte antivirale Aktivität (Tabelle 5).

##### **Klinische Daten zum Absetzen von Ritonavir vom geboosterten Atazanavir-Therapieschema (siehe Abschnitt 4.4)**

##### **Studie 136 (INDUMA)**

In einer offenen, randomisierten Vergleichsstudie nach einer 26- bis 30-wöchigen Induktionsphase mit REYATAZ® 300 mg + Ritonavir 100 mg einmal täglich und zwei NRTIs hatte nicht geboostertes REYATAZ 400 mg einmal täglich und zwei NRTIs, angewendet während einer 48-wöchigen Erhaltungphase (n = 87) vergleichbare antivirale Wirksamkeit wie REYATAZ + Ritonavir und zwei NRTIs (n = 85) bei HIV-infizierten Patienten mit vollständig supprimierter HIV-Replikation, bewertet durch den Anteil an Patienten mit HIV-RNA < 50 Kopien/ml: 78 %

der Patienten auf ungeboostertem REYATAZ und zwei NRTIs verglichen mit 75 % auf REYATAZ + Ritonavir und zwei NRTIs.

11 Patienten (13 %) in der Gruppe mit ungeboostertem REYATAZ und 6 (7 %) in der Gruppe mit REYATAZ + Ritonavir hatten einen virologischen Durchbruch. 4 Patienten in der Gruppe mit ungeboostertem REYATAZ und 2 in der Gruppe mit REYATAZ + Ritonavir hatten einen Wert von HIV-RNA > 500 Kopien/ml während der Erhaltungsphase. Kein Patient in beiden Gruppen zeigte eine Resistenzentstehung gegenüber Proteaseinhibitoren. Die M184V-Substitution in der reversen Transkriptase, die Resistenz auf Lamivudin und Emtricitabin erzeugt, wurde bei 2 Patienten in der Gruppe mit ungeboostertem REYATAZ und bei 1 Patienten in der Gruppe mit REYATAZ + Ritonavir gefunden.

In der Gruppe mit ungeboostertem REYATAZ kam es zu weniger Behandlungsabbrüchen (1 gegenüber 4 Patienten in der Gruppe mit REYATAZ + Ritonavir). In der Gruppe mit ungeboostertem REYATAZ gab es weniger Hyperbilirubinämie und Ikterus im Vergleich zu der Gruppe mit REYATAZ + Ritonavir (18 bzw. 28 Patienten).

##### **Bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten**

**Studie 045** ist eine randomisierte, multizentrische Studie, in der REYATAZ/Ritonavir (300/100 mg einmal täglich) und REYATAZ/Saquinavir (400/1.200 mg einmal täglich) mit Lopinavir + Ritonavir (400/100 mg fixe Dosiskombination zweimal täglich), jeweils in Kombination mit Tenofoviridisoproxilfumarat (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8) und einem NRTI bei Patienten verglichen wurde, bei denen virologisches Versagen unter zwei oder mehr früheren antiretroviralen Therapieregimen auftrat. In diesen Regimen mussten mindestens ein PI, NRTI und NNRTI enthalten sein. Für die randomisierten Patienten lag die durchschnittliche Dauer der antiretroviralen Vorbehandlung mit PIs bei 138 Wochen, mit NRTIs bei 281 Wochen und mit NNRTIs bei 85 Wochen. Zu Studienbeginn erhielten 34 % der Patienten einen PI, und 60 % der Patienten erhielten einen NNRTI. 15 von 120 (13 %) Patienten im Behandlungsarm mit REYATAZ + Ritonavir und 17 von 123 (14 %) Patienten im Behandlungsarm mit Lopinavir + Ritonavir zeigten vier oder mehr der PI-Substitutionen L10, M46, I54, V82, I84 und L90. 32 % der Studienpatienten hatten einen viralen Stamm mit weniger als zwei NRTI-Substitutionen.

Der primäre Studienendpunkt bestand im zeitgemittelten Unterschied der Änderung der HIV-RNA gegenüber Studienbeginn, gemessen über 48 Wochen (Tabelle 6 auf Seite 17).

Über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen waren die durchschnittlichen Veränderungen der HIV-RNA-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert für REYATAZ + Ritonavir und Lopinavir + Ritonavir vergleichbar (nicht unterlegen). Die Resultate waren konsistent, wenn die Befunde der letzten Untersuchung („Last observation carried forward“-Analysemethode) zur Auswertung herangezogen wurden (zeitgemittelter



Tabelle 5: Daten zur Wirksamkeit in Studie 138<sup>a</sup>

Parameter	REYATAZ/Ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg einmal täglich) n = 440		Lopinavir/Ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg zweimal täglich) n = 443	
	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96
<b>HIV-RNA 50 Kopien/ml, %</b>				
Alle Patienten <sup>d</sup>	78	74	76	68
Differenzschätzung [95 % KI] <sup>d</sup>	Woche 48: 1,7 % [−3,8 %, 7,1 %] Woche 96: 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Per-Protocol-Analyse <sup>e</sup>	86 (n = 392) <sup>f</sup>	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Differenzschätzung <sup>e</sup> [95 % KI]	Woche 48: −3 % [−7,6 %, 1,5 %] Woche 96: 2,2 % [−2,3 %, 6,7 %]			
HIV-RNA < 50 Kopien/ml, %; nach Ausgangswert <sup>d</sup>				
HIV-RNA < 100.000 Kopien/ml	82 (n = 217)	75 (n = 217)	81 (n = 218)	70 (n = 218)
≥ 100.000 Kopien/ml	74 (n = 223)	74 (n = 223)	72 (n = 225)	66 (n = 225)
CD4-Zellzahl < 50 Zellen/mm <sup>3</sup>	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 bis < 100 Zellen/mm <sup>3</sup>	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 bis < 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
<b>HIV-RNA Mittlere Änderung vom Ausgangswert, log<sub>10</sub> Kopien/ml</b>				
Alle Patienten	−3,09 (n = 397)	−3,21 (n = 360)	−3,13 (n = 379)	−3,19 (n = 340)
<b>Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm<sup>3</sup></b>				
Alle Patienten	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm <sup>3</sup> ; nach Ausgangswert				
HIV-RNA < 100.000 Kopien/ml	179 (n = 183)	243 (n = 163)	194 (n = 183)	267 (n = 152)
≥ 100.000 Kopien/ml	227 (n = 187)	291 (n = 173)	245 (n = 180)	310 (n = 165)

- <sup>a</sup> Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 214 Zellen/mm<sup>3</sup> (Bereich: 2 bis 810 Zellen/mm<sup>3</sup>) und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA war 4,94 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log<sub>10</sub> Kopien/ml).
- <sup>b</sup> REYATAZ/r mit Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).
- <sup>c</sup> Lopinavir/r mit Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).
- <sup>d</sup> Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als „Versagen“ betrachtet wurden.
- <sup>e</sup> Per-Protocol-Analyse: Non-Completer und Patienten mit schwerwiegenden Abweichungen vom Prüfplan sind ausgeschlossen.
- <sup>f</sup> Anzahl der auswertbaren Patienten.

Unterschied von 0,11; 97,5 % Konfidenzintervall [-0,15; 0,36]). In der „As-treated“-Analyse, unter Ausschluss fehlender Werte, lag der Prozentsatz von Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml (< 50 Kopien/ml) im REYATAZ + Ritonavir-Arm bei 55 % (40 %), bzw. bei 56 % (46 %) im Lopinavir + Ritonavir-Arm.

Basierend auf den beobachteten Fällen („Observed cases“-Analysemethode) im Behandlungszeitraum von 96 Wochen erfüllten die durchschnittlichen HIV-RNA-Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert für REYATAZ + Ritonavir und Lopinavir + Ritonavir die Kriterien für Nicht-Unterlegenheit. Die Resultate waren konsistent, wenn die Befunde der letzten Untersuchung („Last observation carried forward“-Analysemethode) zur Auswertung herangezogen wurden. In der „As-treated“-Analyse, unter Ausschluss fehlender Werte, lag der Pro-

zentsatz von Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml (< 50 Kopien/ml) im REYATAZ + Ritonavir-Arm bei 84 % (72 %), bzw. bei 82 % (72 %) im Lopinavir + Ritonavir-Arm. Besonders zu erwähnen ist, dass zum Zeitpunkt der 96-Wochen-Analyse insgesamt 48 % der Patienten in der Studie verblieben waren.

Es zeigte sich, dass REYATAZ + Saquinavir gegenüber Lopinavir und Ritonavir unterlegen ist.

#### Kinder und Jugendliche

Die Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von REYATAZ basiert auf Daten der multizentrischen, offenen klinischen Studie PACTG 1020A, die bei Patienten im Alter von 3 Monaten bis 21 Jahren durchgeführt wurde. Insgesamt erhielten in dieser Studie 182 Kinder (81 antiretroviral-naiv und 101 antiretro-

ral-vorbehandelt) einmal täglich REYATAZ (Kapsel- oder Pulverformulierung) mit oder ohne Ritonavir in Kombination mit zwei NRTIs.

Die klinischen Daten aus dieser Studie sind nicht geeignet, die Anwendung von Atazanavir (mit oder ohne Ritonavir) bei Kindern unter 6 Jahren zu befürworten.

Die Wirksamkeitsergebnisse der 41 Kinder im Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren, die REYATAZ Kapseln mit Ritonavir erhalten hatten, werden in Tabelle 7 auf Seite 17 aufgeführt. Bei therapie-naiven Kindern war der mittlere Ausgangswert für die CD4-Zellzahl 344 Zellen/mm<sup>3</sup> (Bereich: 2 bis 800 Zellen/mm<sup>3</sup>) und der mittlere Ausgangswert für den HIV-1-RNA-Plasmaspiegel war 4,67 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Bereich: 3,70 bis 5,00 log<sub>10</sub> Kopien/ml). Bei vorbehandelten Kindern war der mittlere Ausgangswert für die CD4-Zellzahl 522 Zellen/mm<sup>3</sup> (Bereich: 100 bis 1157 Zellen/mm<sup>3</sup>) und der mittlere Ausgangswert für den HIV-1-RNA-Plasmaspiegel war 4,09 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Bereich: 3,28 bis 5,00 log<sub>10</sub> Kopien/ml).

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern vor. Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass Atazanavir in Kombination mit Ritonavir bei vorbehandelten Kindern möglicherweise auch bei sehr wenigen (< 3) PI-Mutationen nicht wirksam ist.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REYATAZ Hartkapseln eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der Infektion mit dem Immundefizienzvirus (HIV-1) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Atazanavir wurde bei gesunden erwachsenen Probanden und bei HIV-infizierten Patienten untersucht; zwischen den beiden Gruppen wurden signifikante Unterschiede beobachtet. Die Pharmakokinetik von Atazanavir zeigt eine nicht-lineare Disposition.

**Resorption:** bei HIV-infizierten Patienten (n = 33, kombinierte Studien) ergab eine multiple Dosierung mit 300 mg REYATAZ einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich mit einer Mahlzeit ein geometrisches Mittel (CV%) für Atazanavir, C<sub>max</sub> von 4.466 (42 %) ng/ml (Erreichen der C<sub>max</sub> innerhalb von etwa 2,5 Stunden). Das geometrische Mittel (CV%) für C<sub>min</sub> und AUC von Atazanavir lag bei 654 (76 %) ng/ml bzw. 44185 (51 %) ng·h/ml.

Bei HIV-infizierten Patienten (n = 13) ergab multiple Dosierung von REYATAZ 400 mg (ohne Ritonavir) einmal täglich mit einer Mahlzeit ein geometrisches Mittel (CV%) für Atazanavir C<sub>max</sub> von 2298 (71) ng/ml (Erreichen der C<sub>max</sub> innerhalb von etwa 2,0 Stunden). Das geometrische Mittel (CV%) für C<sub>min</sub> und AUC von Atazanavir lag bei 120 (109) ng/ml bzw. 14874 (91) ng·h/ml.

**Einfluss von Nahrung:** Die gleichzeitige Einnahme von REYATAZ und Ritonavir mit einer Mahlzeit optimiert die Bioverfügbarkeit



Tabelle 6: Daten zur Wirksamkeit in Woche 48<sup>a</sup> und in Woche 96 (Studie 045)

Parameter	ATV/r <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg einmal täglich) n = 120		LPV/r <sup>c</sup> (400 mg/100 mg zweimal täglich) n = 123		Zeitgemittelter Unterschied ATV/r-LPV/r [97,5 % KI <sup>d</sup> ]	
	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96
<b>HIV-RNA Mittlere Änderung vom Ausgangswert, log<sub>10</sub> Kopien/ml</b>						
Alle Patienten	-1,93 (n = 90 <sup>e</sup> )	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
<b>HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml, %<sup>f</sup> (Responder/auswertbar)</b>						
Alle Patienten	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	na	na
<b>HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml; nach ausgewählten PI-Substitutionen zu Studienbeginn<sup>g</sup>, % (Responder/auswertbar)</b>						
0–2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	na	na
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	na	na
≥ 4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	na	na
<b>Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm<sup>3</sup></b>						
Alle Patienten	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	na	na

<sup>a</sup> Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 337 Zellen/mm<sup>3</sup> (Bereich: 14 bis 1.543 Zellen/mm<sup>3</sup> und der mittlere Plasma-HIV-1-RNA-Level betrug 4,4 log<sub>10</sub> Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log<sub>10</sub> Kopien/ml).

<sup>b</sup> ATV/r mit Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).

<sup>c</sup> LPV/r mit Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).

<sup>d</sup> Konfidenzintervall.

<sup>e</sup> Anzahl der auswertbaren Patienten.

<sup>f</sup> Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als „Versagen“ betrachtet wurden. LPV/r-Responder, die die Therapie vor Woche 96 beendet haben, sind von der 96-Wochen-Analyse ausgeschlossen. Der Anteil der Patienten mit HIV-RNA < 400 Kopien/ml in Woche 48 bzw. 96 betrug 53 % bzw. 43 % im ATV/r-Arm und 54 % bzw. 46 % im LPV/r-Arm.

<sup>g</sup> Die ausgewählten Substitutionen beinhalten alle Veränderungen an den Positionen L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 und L90 (0–2, 3, 4 oder mehr) zu Studienbeginn.

na = Nicht zutreffend.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse (Kinder, 6 Jahre bis unter 18 Jahre alt) in Woche 48 (Studie PACTG 1020A)

Parameter	therapienaiv REYATAZ Kapseln/ Ritonavir (300 mg/100 mg einmal täglich) n = 16	vorbehandelt REYATAZ Kapseln/ Ritonavir (300 mg/100 mg einmal täglich) n = 25
<b>HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml, %<sup>a</sup></b>		
Alle Patienten	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>HIV-RNA &lt; 400 Kopien/ml, %<sup>a</sup></b>		
Alle Patienten	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm<sup>3</sup></b>		
Alle Patienten	293 (n = 14 <sup>b</sup> )	229 (n = 14 <sup>b</sup> )
<b>HIV-RNA &lt; 50 Kopien/ml; nach ausgewählten PI-Substitutionen zu Studienbeginn<sup>c</sup>, % (Responder/auswertbar<sup>d</sup>)</b>		
0–2	na	27 (4/15)
3	na	–
≥ 4	na	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als „Versagen“ betrachtet wurden.

<sup>b</sup> Anzahl der auswertbaren Patienten.

<sup>c</sup> PI major L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minor: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILT, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

<sup>d</sup> Einschließlich Patienten mit Resistenzdaten zu Studienbeginn.

na = Nicht zutreffend.

von Atazanavir. Die gleichzeitige Einnahme einer einzelnen Dosis von 300 mg REYATAZ und 100 mg Ritonavir mit einer leichten Mahlzeit ergab einen Anstieg der AUC von 33 % und einen Anstieg von 40 % der C<sub>max</sub> und der 24-Stunden Konzentration von Atazanavir im Vergleich zur nüchternen Einnahme. Die gleichzeitige Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit zeigte keinen Einfluss auf die AUC von Atazanavir im Vergleich zur nüchternen Einnahme, die C<sub>max</sub> lag mit 11 % im Bereich der Nüchtern-Werte. Die 24-Stunden Konzentration war nach einer fettreichen Mahlzeit aufgrund verzögerter Resorption um ungefähr 33 % erhöht; die mittlere T<sub>max</sub> stieg von 2,0 auf 5,0 Stunden an. Die gleichzeitige Einnahme von REYATAZ mit Ritonavir entweder zu einer leichten Mahlzeit oder zu einer fettreichen Mahlzeit senkte den Variationskoeffizienten von AUC und C<sub>max</sub> um etwa 25 % im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen. Um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen und die Variabilität zu minimieren, ist REYATAZ zu einer Mahlzeit einzunehmen.

**Verteilung:** 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 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 Samen.

**Stoffwechsel:** Studien am Menschen und *in-vitro*-Studien an menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Atazanavir hauptsächlich durch das CYP3A4-Isoenzym zu oxygenierten Metaboliten verstoffwechselt wird. Diese werden entweder als freie oder als glucuronidierte Metaboliten in die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Weitere, weniger bedeutende Abbauewege sind N-Dealkylierung und Hydrolyse. Im Blutkreislauf wurden zwei Metaboliten von Atazanavir ohne Aktivität gegen HIV gefunden. Keiner der beiden Metaboliten zeigte *in vitro* eine antivirale Aktivität.

**Elimination:** Nach einer Einzeldosis von 400 mg <sup>14</sup>C-Atazanavir wurden 79 % bzw. 13 % der gesamten Radioaktivität in den Faeces bzw. im Urin wieder gefunden. Der Wirkstoff befand sich unverändert zu ungefähr 20 % beziehungsweise 7 % der eingenommenen Dosis in den Faeces bzw. 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.

**Spezielle Patientengruppen**

**Eingeschränkte Nierenfunktion:** Bei gesunden Probanden betrug die renale Ausscheidung von unverändertem Atazanavir



ca. 7 % der genommenen Dosis. Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zur Einnahme von REYATAZ mit Ritonavir bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. REYATAZ (ohne Ritonavir) wurde nach Mehrfachgabe von 400 mg einmal täglich bei erwachsenen Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion untersucht (n = 20), einschließlich Dialyse-Patienten. Trotz einiger Einschränkungen (z. B. dass die Konzentration des ungebundenen Wirkstoffs nicht untersucht wurde), deuten die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass die pharmakokinetischen Parameter für Atazanavir bei Dialyse-Patienten im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 30 % bis 50 % verringert werden. Der Mechanismus für diesen Rückgang ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4.).

**Eingeschränkte Leberfunktion:** Atazanavir wird primär in der Leber metabolisiert und eliminiert. REYATAZ (ohne Ritonavir) wurde bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion (14 Patienten mit Child-Pugh-Klasse B und 2 mit Child-Pugh-Klasse C) nach einer 400-mg-Einzeldosis untersucht. Die mittlere AUC<sub>(0-∞)</sub> war bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion um 42 % höher als bei gesunden Probanden. Die mittlere Halbwertszeit von Atazanavir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion betrug 12,1 Stunden verglichen mit 6,4 Stunden bei gesunden Probanden. Die Auswirkungen von mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Atazanavir nach einer Dosis von 300 mg zusammen mit Ritonavir wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass die Atazanavirkonzentration mit oder ohne Ritonavir bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Leberfunktionsstörung erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4.).

**Alter/Geschlecht:** Eine Pharmakokinetikstudie zu Atazanavir wurde an 59 gesunden männlichen und weiblichen Probanden durchgeführt (29 junge, 30 ältere). Es ergaben sich keine alters- oder geschlechtsbedingten klinisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik.

**Ethnische Zugehörigkeit:** Die Analyse von Proben hinsichtlich der Populationspharmakokinetik aus klinischen Studien der Phase II zeigte keine Auswirkung der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Atazanavir.

#### Schwangerschaft:

Pharmakokinetische Daten von HIV-infizierten schwangeren Frauen, die REYATAZ Kapseln zusammen mit Ritonavir erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Atazanavir bei Kindern ist im Vergleich zu Erwachsenen durch eine höhere Absorptionsrate gekennzeichnet. Bei jüngeren Kindern gibt es, standardisiert nach Körpergewicht, einen leichten Trend hin zu einer höheren Clearance. Als Ergebnis daraus werden größere Quotienten zwischen Maximal- und Minimalwerten beobachtet. Es ist zu erwarten, dass die mittleren geometrischen AUC-Werte von Kindern bei empfohlener Dosierung ähnlich derer von Erwachsenen sind, mit einem

höheren geometrischen Mittelwert der C<sub>max</sub> (13–17 %) und einem niedrigeren geometrischen Mittelwert der C<sub>min</sub> (bis zu 30 %) im Vergleich zu Erwachsenen. Bei jüngeren Kindern ist die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter höher.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 tägliche Dosis von 400 mg 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.

Der geklonte humane Herz-Kalium-Kanal (hERG) wurde bei *in vitro* Tests um 15 % gehemmt bei einer Atazanavir-Konzentration (30 µM), die dem 30-fachen der freien Wirkstoffkonzentration von C<sub>max</sub> beim Menschen entspricht. Ähnliche Atazanavir-Konzentrationen steigerten die Dauer des Aktionspotentials (ADP<sub>90</sub>) in einer Studie an Purkinje-Fasern (Kaninchen) 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, zweiwöchigen oralen Toxizitätsstudie beobachtet, die an Hunden durchgeführt wurde. Darauf folgende 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 2- und 4-fach über der höchsten Dosis lagen, 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-Test 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 Ratten beobachtet. Die erhöhte Inzidenz benigner Leberadenome bei weiblichen Ratten 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.

**Tabelle 8: Steady-State-Pharmakokinetik von Atazanavir mit Ritonavir bei HIV-infizierten schwangeren Frauen nach einer Mahlzeit**

Pharmakokinetischer Parameter	Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg		
	2. Trimester (n = 9)	3. Trimester (n = 20)	post partum <sup>a</sup> (n = 36)
C <sub>max</sub> ng/ml Geometrisches Mittel (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng · h/ml Geometrisches Mittel (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C <sub>min</sub> ng/ml <sup>b</sup> Geometrisches Mittel (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> Die Atazanavir-Spitzenkonzentrationen und AUCs post partum (4–12 Wochen) waren ungefähr 26–40 % höher als die historisch bei HIV-infizierten nicht schwangeren Patienten beobachteten Werte. Die Minimal-Atazanavir-Plasmakonzentrationen post partum waren ungefähr zweimal höher verglichen mit historisch beobachteten Werten bei HIV-infizierten nicht schwangeren Patienten.

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> ist die Konzentration 24 Stunden nach einer Dosis.



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.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**REYATAZ® 150 mg Hartkapseln**  
Kapselinhalt: Crospovidon, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E132) und Titandioxid (E171)

Blaue Tinte, enthält: Schellack, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid und Indigocarmin (E132)

Weißer Tinte, enthält: Schellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglycol und Simeticon

**REYATAZ® 200 mg Hartkapseln**  
Kapselinhalt: Crospovidon, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine, Indigocarmin (E132) und Titandioxid (E171)

Weißer Tinte, enthält: Schellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglycol und Simeticon

**REYATAZ® 300 mg Hartkapseln**  
Kapselinhalt: Crospovidon, Lactose-Monohydrat und Magnesiumstearat

Kapselhülle: Gelatine, Eisen(II,III)-oxid, Eisen(III)-oxid, Eisen(III)-oxidhydrat, Indigocarmin (E132) und Titandioxid (E171)

Weißer Tinte, enthält: Schellack, Titandioxid (E171), Ammoniumhydroxid, Propylenglycol und Simeticon

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

**REYATAZ® 150 mg und 200 mg Hartkapseln**  
Jede Faltschachtel enthält eine Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylendeckel. Jede Flasche enthält 60 Hartkapseln.

Jede Faltschachtel enthält 60 × 1 Hartkapsel; 10 Blisterstreifen mit 6 × 1 Hartkapsel jeweils in perforierten Alu/Alu-Einzeldosis-Blistern.

**REYATAZ® 300 mg Hartkapseln**  
Jede Faltschachtel enthält eine Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) oder drei Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylendeckel. Jede Flasche enthält 30 Hartkapseln.

Jede Faltschachtel enthält 30 × 1 Hartkapsel; 5 Blisterstreifen mit 6 × 1 Hartkapsel jeweils in perforierten Alu/Alu-Einzeldosis-Blistern.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/03/267/001 – 006; 008 – 011

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 02. März 2004  
Datum der Verlängerung der Zulassung: 02. März 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA  
Arnulfstraße 29  
80636 München  
Telefon: (089) 1 21 42 - 0  
Telefax: (089) 1 21 42 - 3 92

### Medical Information

Telefon: 0800 0752002

E-Mail: [medwiss.info@bms.com](mailto:medwiss.info@bms.com)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt