1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REYATAZ 50 mg Pulver zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel mit 1,5 g Pulver zum Einnehmen enthält 50 mg Atazanavir (als Sulfat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63 mg Aspartam; 1305,15 mg Saccharose pro Beutel (1,5 g Pulver zum Einnehmen).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen
Grauweißes bis blassgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

REYATAZ Pulver zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Kindern ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg indiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. 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

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

Dosierung

Kinder (ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg)
Die Dosis von Atazanavir Pulver zum Einnehmen und Ritonavir richtet sich nach dem Körpergewicht wie in Tabelle 1 dargestellt. REYATAZ Pulver zum Einnehmen muss zusammen mit Ritonavir und mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Tabelle 1: Dosis von REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit Ritonavir für Kinder [a] (ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg)

Körpergewicht (kg)	REYATAZ-Dosis, einmal täglich	Ritonavir-Dosis, einmal täglich
mindestens 5 bis unter 15	200 mg (4 Beutel [b])	80 mg [c]
mindestens 15 bis unter 35	250 mg (5 Beutel [b])	80 mg [c]
mindestens 35	300 mg (6 Beutel [b])	100 mg [d]

[a] Hinsichtlich Einnahmezeiten und Maximaldosen von gleichzeitig angewendeten Protonenpumpeninhibitoren und H_2-Rezeptorantagonisten gelten für Kinder die gleichen Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.5).
[b] Jeder Beutel enthält 50 mg Atazanavir.
[c] Ritonavir Lösung zum Einnehmen.
[d] Ritonavir Lösung zum Einnehmen oder Kapsel/Tablette.

Für Kinder ab 6 Jahre, die Kapseln schlucken können und die mindestens 15 kg wiegen, gibt es REYATAZ Kapseln (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für REYATAZ Kapseln). Die Umstellung von REYATAZ Pulver zum Einnehmen auf REYATAZ Kapseln wird empfohlen, sobald die Patienten die Kapseln zuverlässig schlucken können.

Wenn auf eine andere Darreichungsform umgestellt wird, kann eine Änderung der Dosierung notwendig werden. Ziehen Sie hierfür die Dosierungstabellen der einzelnen Darreichungsformen zu Rate (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für REYATAZ Kapseln).

Spezielle Patientenpopulationen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Einnahme von REYATAZ mit Ritonavir bei Dialyse-Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte 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).

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, insbeson-

dere 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. Tenofovirdisoproxil oder H_2-Rezeptorantagonisten).

- Wenn Tenofovirdisoproxil oder ein H_2-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 Tenofovirdisoproxil als auch einen H_2-Rezeptorantagonisten erhalten.

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).

Kinder (unter 3 Monaten)
REYATAZ wurde bei Kindern unter 3 Monaten nicht untersucht und wird nicht empfohlen aufgrund des potentiellen Risikos eines Kernikterus.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

REYATAZ Pulver zum Einnehmen sollte zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen/gegeben werden (z.B. Apfelmus oder Joghurt) oder bei Kindern, die aus einer Tasse trinken können, zusammen mit einem Getränk (z.B. Milch, Säuglingsfertignahrung oder Wasser). Für Säuglinge (unter 6 Monate), die keine feste Nahrung zu sich nehmen und nicht aus einer Tasse trinken können, sollte REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit Säuglingsfertignahrung vermischt werden und mit einer Spritze zur oralen Applikation, die in Apotheken erhältlich ist, gegeben werden. Die Anwendung von REYATAZ mit Säuglingsfertignahrung in einer Babyflasche wird nicht empfohlen, weil dann möglicherweise nicht die volle Dosis verabreicht wird.

Details zur Zubereitung und Anwendung von REYATAZ Pulver zum Einnehmen und Anleitung zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin oder Lovastatin (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit dem PDE5-Inhibitor Sildenafil ausschließlich bei Anwendung zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) (siehe Abschnitt 4.5). Zur gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate der Cytochrom-P450-Isoform CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Quetiapin, Alfuzosin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Lurasidon, Bepridil, Triazolam, oral angewendetes Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bzgl. parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5), Lomitapid und Mutterkorn-Alkaloide, insbesondere Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A4 sind, da dies zu einem potenziellen Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Entwicklung einer möglichen Resistenz führen könnte (z. B. Rifampicin, Johanniskraut, Apalutamid, Encorafenib, Ivosidenib, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Grazoprevir enthalten, einschließlich der fixen Kombination von Elbasvir/Grazoprevir (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit der fixen Kombination von Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 erhöhtes 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 asymptomatische 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 Blutglukosewerte 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 Ritonavir Dyslipidämien zu einem wesentlich geringeren Grad induziert werden als bei Lopinavir mit Ritonavir, bei entweder unbehandelten Patienten (Studie 138) oder vorbehandelten Patienten (Studie 045), siehe (Abschnitt 5.1).

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).

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.

Chronische Nierenerkrankung

Nach Markteinführung wurden Fälle einer chronischen Nierenerkrankung bei HIV-infizierten Patienten, die mit Atazanavir, mit oder ohne Ritonavir, behandelt wurden, bekannt. In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhter Inzidenz einer chronischen Nierenerkrankung und steigender Exposition von HIV-infizierten Patienten mit anfangs normaler eGFR mit Atazanavir/Ritonavir-haltigem Therapieregimen gezeigt. Dieser Zusammenhang wurde unabhängig von einer Exposition mit Tenofovirdisoproxil beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte bei Patienten während der Dauer der Therapie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale Mykobakterieninfektionen und *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung 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. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen einen Arzt aufzusuchen.

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 bei Patienten, die REYATAZ erhielten, berichtet. Die Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen 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 Abschnitt 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 zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir erhalten, ist besondere Vorsicht geboten. 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/Ritonavir 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/Ritonavir 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).

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 bekanntermaßen 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.

Sonstige Bestandteile

Phenylketonurie
REYATAZ Pulver zum Einnehmen enthält Aspartam als Süßungsmittel. Aspartam liefert eine Phenylalaninquelle und könnte deshalb ungeeignet sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Diabetiker
REYATAZ Pulver zum Einnehmen enthält 1305,15 mg Saccharose pro Beutel. In der empfohlenen Dosierung für Kinder, enthält REYATAZ Pulver zum Einnehmen 3915,45 mg Saccharose pro 150 mg Atazanavir, 5220,60 mg Saccharose pro 200 mg Atazanavir, 6525,75 mg Saccharose pro 250 mg Atazanavir und 7830,90 mg Saccharose pro 300 mg Atazanavir. Dieses ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Patienten mit den seltenen angeborenen Störungen Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 mit Ritonavir ist daher kontraindiziert, wenn gleichzeitig Arzneimittel angewendet werden, die Substrate von CYP3A4 sind und eine geringe therapeutische Breite haben: Quetiapin, Lurasidon, Alfuzosin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil, Triazolam, oral angewendetes Midazolam, Lomitapid und Mutterkorn-Alkaloide, insbesondere Ergotamin und Dihydroergotamin (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Arzneimitteln, die Grazoprevir enthalten, einschließlich der fixen Kombination von Elbasvir/Grazoprevir, ist kontraindiziert aufgrund des Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Grazoprevir und Elbasvir und des potenziell erhöhten Risikos von ALT-Anstiegen, das mit einer Erhöhung der Grazoprevir-Spiegel verbunden ist (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Arzneimitteln mit der fixen Kombination von Glecaprevir/Pibrentasvir ist kontraindiziert, da das potentielle Risiko von ALT-Erhöhungen aufgrund eines signifikanten Anstiegs der Glecaprevir- und Pibrentasvir-Plasmakonzentrationen möglicherweise steigt (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Wechselwirkungen
Wechselwirkungen zwischen Atazanavir/Ritonavir und Proteaseinhibitoren, anderen antiretroviralen Mitteln und anderen nicht-antiretroviralen 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 aufgeführten Studien wurden, wenn nicht anders angegeben, bei gesunden Probanden durchgeführt. Es ist anzumerken, dass viele Studien mit ungeboostertem Atazanavir durchgeführt wurden, welches nicht dem zugelassenen Atazanavir-Therapieschema entspricht.

Wechselwirkungen zwischen Atazanavir und anderen Arzneimitteln, einschließlich jener, deren gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen REYATAZ und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
MITTEL GEGEN HCV		
Grazoprevir 200 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir-AUC: ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir-C_{max}: ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir-C_{min}: ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir-AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir-C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir-C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%) Die Konzentrationen von Grazoprevir waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Ritonavir stark erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ und Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert aufgrund eines signifikanten Anstiegs der Plasmakonzentrationen von Grazoprevir und des damit verbundenen potenziell erhöhten Risikos von ALT-Anstiegen (siehe Abschnitt 4.3).
Elbasvir 50 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir-AUC: ↑7% (↓2% ↑17%) Atazanavir-C_{max}: ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir-C_{min}: ↑15% (↑2% ↑29%) Elbasvir-AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir-C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir-C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%) Die Konzentrationen von Elbasvir waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Ritonavir erhöht.	
Sofosbuvir 400 mg /Velpatasvir 100 mg /Voxilaprevir 100 mg als Einzeldosis* (Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Sofosbuvir-AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir-C_{max}: ↑29% (↑9% ↑52%) Velpatasvir-AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir-C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%) Voxilaprevir-AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir-C_{max}: ↑342% (↑265% ↑435%) *Bereich innerhalb dessen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten: 70-143% Auswirkungen auf die Atazanavir- und Ritonavir-Spiegel wurden nicht untersucht. Erwartet: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir Der Wechselwirkungsmechanismus zwischen REYATAZ/Ritonavir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir beruht auf der Hemmung von OATP1B, P-gp und CYP3A.	Die gleichzeitige Einnahme von REYATAZ mit Arzneimitteln, die Voxilaprevir enthalten, wird voraussichtlich die Konzentration von Voxilaprevir erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Arzneimitteln die Voxilaprevir enthalten, wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Glecaprevir 300 mg / Pibrentasvir 120 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich*)	Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%) *Über einen Einfluss von Atazanavir und Ritonavir auf die Anfangsdosis von Glecaprevir und Pibrentasvir wurde berichtet.	Die gleichzeitige Einnahme von REYATAZ mit Glecaprevir/Pibrentasvir ist kontraindiziert, da das potentielle Risiko einer ALT-Erhöhung durch einen signifikanten Anstieg der Glecaprevir- und Pibrentasvir-Plasmakonzentrationen steigt (siehe Abschnitt 4.3).
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER		
Ticagrelor	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ mit Ticagrelor wird aufgrund eines potenziellen Anstiegs der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Ticagrelor nicht empfohlen.
Clopidogrel	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung mit Clopidogrel wird aufgrund einer potenziellen Reduktion der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Clopidogrel nicht empfohlen.
Prasugrel	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Prasugrel und REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIINFEKTIVA		
Proteaseinhibitoren: 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.		
Ritonavir 100 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich) bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studien	Atazanavir-AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir-C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir-C_{min}: ↑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.
Indinavir	Indinavir ist assoziiert mit einer indirekten, unkonjugierten Hyperbilirubinämie aufgrund von UGT-Hemmung.	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ/Ritonavir und Indinavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Nukleosid-/Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)		
Lamivudin 150 mg zweimal täglich + Zidovudin 300 mg zweimal täglich (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.
Abacavir	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Abacavir und REYATAZ die Exposition von Abacavir signifikant ändert.	
Didanosin (gepufferte Tabletten) 200 mg/Stavudin 40 mg, jeweils Ein-	Atazanavir, gleichzeitige Anwendung mit ddI+d4T (nüchtern)	Didanosin sollte ohne Nahrung 2 Stunden nach der Einnahme von REYATAZ (welches mit einer

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
zeldosis (Atazanavir 400 mg Einzeldosis)	Atazanavir-AUC: ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir-C_{max}: ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir-C_{min}: ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, 1 h nach ddI+d4T (nüchtern) Atazanavir-AUC: ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir-C_{max}: ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir-C_{min}: ↔3% (↓39% ↑73%) Die Atazanavir-Konzentrationen waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin (gepufferte Tabletten) und Stavudin stark vermindert. Der Wechselwirkungsmechanismus ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir mit zunehmendem pH, bedingt durch das Antazidum in Didanosin gepufferten Tabletten. Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Didanosin- und Stavudin-Konzentrationen beobachtet.	Mahlzeit einzunehmen ist) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit REYATAZ die Exposition von Stavudin signifikant ändert.
Didanosin (magensaft-resistente Hartkapseln) 400 mg Einzeldosis (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Didanosin (mit einer Mahlzeit) Didanosin-AUC: ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosin-C_{max}: ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosin-C_{min}: ↑25% (↓8% ↑69%) Es wurde keine signifikante Wirkung auf die Atazanavir-Konzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin (magensaft-resistente Hartkapseln) beobachtet; die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verringerte jedoch die Didanosin-Konzentration.	
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil. bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studien	Atazanavir-AUC: ↓22% (↓35% ↓6%)* Atazanavir-C_{max}: ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir-C_{min}: ↓23% (↓43% ↑2%)* *In einer kombinierten Analyse mehrerer klinischer Studien wurde Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg zusammen mit Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg (n = 39) verglichen mit Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg (n = 33). Die Wirksamkeit von REYATAZ/Ritonavir in Kombination mit Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat ist unbekannt.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tenofovirdisoproxilfumarat wird empfohlen, dass REYATAZ 300 mg mit Ritonavir 100 mg und Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg gegeben wird (jeweils als Einzeldosis mit einer Mahlzeit).

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil.	Tenofovirdisoproxilfumarat-AUC: ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfumarat-C_{max}: ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfumarat-C_{min}: ↑29% (↑21% ↑36%)	Patienten sollten engmaschig auf Tenofovirdisoproxilfumarat-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, überwacht werden.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg einmal täglich (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_{max}: ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir-C_{min}: ↓42% (↓51% ↓31%)*	Die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz und REYATAZ wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Efavirenz 600 mg einmal täglich (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_{max}: ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir-C_{min}: ↔12% (↓16% ↑49%)*/** *Verglichen mit REYATAZ 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der C_{min} von Atazanavir könnte die Wirksamkeit von Atazanavir negativ beeinflussen. Der Mechanismus der Wechselwirkung von Efavirenz und Atazanavir ist die Induktion von CYP3A4. **basierend auf historischem Vergleich.	
Nevirapin 200 mg zweimal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) bei HIV-infizierten Patienten durchgeführte Studie.	Nevirapin-AUC: ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapin-C_{max}: ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapin-C_{min}: ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir-AUC: ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir-C_{max}: ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir-C_{min}: ↓59% (↓73% ↓40%)* *Verglichen mit REYATAZ 300 mg und Ritonavir 100 mg ohne Nevirapin. Diese Abnahme der C_{min} 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).
Integrase-Inhibitoren		
Raltegravir 400 mg zweimal täglich (Atazanavir/Ritonavir)	Raltegravir-AUC: ↑41% Raltegravir-C_{max}: ↑24% Raltegravir-C_{12h}: ↑77% Der Mechanismus ist eine UGT1A1-Hemmung.	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Clarithromycin-AUC: ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromycin-C_{max}: ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromycin-C_{min}: ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH-Clarithromycin 14-OH-Clarithromycin-AUC: ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH-Clarithromycin-C_{max}: ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH-Clarithromycin-C_{min}: ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir-AUC: ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir-C_{max}: ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir-C_{min}: ↑91% (↑66% ↑121%) 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.
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol 200 mg einmal täglich (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.
Itraconazol	Itraconazol, wie auch Ketoconazol, ist sowohl ein starker 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.	
Voriconazol 200 mg zweimal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich) Patienten mit mindestens einem funktionalen CYP2C19-Allel	Voriconazol-AUC: ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol-C_{max}: ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol-C_{min}: ↓39% (↓49% ↓28%) Atazanavir-AUC: ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir-C_{max}: ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir-C_{min}: ↓20% (↓28% ↓10%) Ritonavir-AUC: ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir-C_{max}: ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir-C_{min}: ↓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: • 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.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Voriconazol 50 mg zweimal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich) Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel	Voriconazol-AUC: ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol-C_{max}: ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol-C_{min}: ↑765% (↑571% ↑1.020%) Atazanavir-AUC: ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir-C_{max}: ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir-C_{min}: ↓31% (↓46% ↓13%) Ritonavir-AUC: ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir-C_{max}: ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir-C_{min}: ↓19% (↓35% ↑1%) Bei einer kleinen Anzahl von Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel wird eine signifikant erhöhte Voriconazol-Exposition erwartet.	• 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.
Fluconazol 200 mg einmal täglich (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.
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifabutin 150 mg zweimal wöchentlich (Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Rifabutin-AUC: ↑48% (↑19% ↑84%)** Rifabutin-C_{max}: ↑149% (↑103% ↑206%)** Rifabutin-C_{min}: ↑40% (↑5% ↑87%)** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-AUC: ↑990% (↑714% ↑1.361%)** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-C_{max}: ↑677% (↑513% ↑883%)** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-C_{min}: ↑1.045% (↑715% ↑1.510%)** **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-assoziierter 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.
Rifampicin	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).

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).
Lurasidon	REYATAZ kann aufgrund von CYP3A4-Inhibition die Plasmaspiegel von Lurasidon erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit REYATAZ ist kontraindiziert, da dies die Lurasidon-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE		
H_2-Rezeptor-Antagonisten		
Ohne Tenofovir		
Bei HIV-infizierten Patienten mit Atazanavir/Ritonavir in der empfohlenen Dosierung 300/100 mg einmal täglich		**Bei Patienten, die kein Tenofovir einnehmen:** Bei Anwendung von REYATAZ 300 mg und Ritonavir 100 mg zusammen mit einem H_2-Rezeptor-Antagonisten soll eine Dosierung äquivalent zu Famotidin 20 mg zweimal täglich nicht überschritten werden. Wenn eine höhere Dosierung eines H_2-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_{max}: ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir-C_{min}: ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC: ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir-C_{max}: ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir-C_{min}: ↓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_{max}: ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir-C_{min}: ↓14% (↓32% ↑8%)	
Mit Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg einmal täglich (entspricht 245 mg Tenofovirdisoproxil)		
Bei HIV-infizierten Patienten mit Atazanavir/Ritonavir in der empfohlenen Dosierung 300/100 mg einmal täglich		**Bei Patienten, die Tenofovirdisoproxilfumarat einnehmen:** Wenn REYATAZ/Ritonavir gleichzeitig zusammen mit Tenofovirdisoproxilfumarat und einem H_2-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_{max}: ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir-C_{min}: ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC: ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir-C_{max}: ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir-C_{min}: ↓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_{max}: ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir-C_{min}: ↑24% (↑10% ↑39%)*	
Famotidin 40 mg zweimal täglich	Atazanavir-AUC: ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir-C_{max}: ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir-C_{min}: ↔1,3% (↓10% ↑15)*	

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
	*Im Vergleich zu Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich und Tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg jeweils als Einmaldosis mit einer Mahlzeit. Im Vergleich zu Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg *ohne Tenofovirdisoproxilfumarat* wird erwartet, dass die Atazanavirkonzentrationen zusätzlich um etwa 20% verringert sind. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir, da H_2-Blocker den pH-Wert im Magen erhöhen.	
Protonenpumpeninhibitoren		
Omeprazol 40 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir (morgens): 2 h nach Omeprazol Atazanavir-AUC: ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir-C_{max}: ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir-C_{min}: ↓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).
Omeprazol 20 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Atazanavir (morgens): 1 h nach Omeprazol Atazanavir-AUC: ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir-C_{max}: ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir-C_{min}: ↓31% (↓46% ↓12%)* *Verglichen mit Atazanavir 300 mg einmal täglich und Ritonavir 100 mg einmal täglich. Die Verringerung von AUC, C_{max} und C_{min} 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.	
Antazida		
Antazida und gepufferte Arzneimittel	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 gepufferten Arzneimitteln eingenommen werden.
ALPHA-1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST		
Alfuzosin	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).

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIKOAGULANZIEN		
Direkt wirkende orale Antikoagulanzien (DOACs)		
Apixaban **Rivaroxaban**	Potenzial für erhöhte Apixaban- und Rivaroxaban-Konzentrationen, die zu einem höheren Blutungsrisiko führen können. Der Mechanismus der Interaktion ist die Hemmung von CYP3A4 / und P-gp durch REYATAZ/Ritonavir. Ritonavir ist ein starker Inhibitor sowohl von CYP3A4 als auch von P-gp. REYATAZ ist ein Inhibitor von CYP3A4. Die mögliche Hemmung von P-gp durch REYATAZ ist unbekannt und kann nicht ausgeschlossen werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban oder Rivaroxaban und REYATAZ mit Ritonavir wird nicht empfohlen.
Dabigatran	Potenzial für erhöhte Dabigatran-Konzentrationen, die zu einem höheren Blutungsrisiko führen können. Der Mechanismus der Interaktion ist die P-gp-Hemmung. Ritonavir ist ein starker P-gp-Hemmer. Eine mögliche P-gp-Hemmung durch REYATAZ ist unbekannt und kann nicht ausgeschlossen werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatran und REYATAZ mit Ritonavir wird nicht empfohlen.
Edoxaban	Potenzial für erhöhte Edoxaban-Konzentrationen, die zu einem höheren Blutungsrisiko führen können. Der Mechanismus der Interaktion ist die P-gp-Hemmung durch REYATAZ/Ritonavir. Ritonavir ist ein starker P-gp-Hemmer. Eine mögliche P-gp-Hemmung durch REYATAZ ist unbekannt und kann nicht ausgeschlossen werden.	Edoxaban sollte in Kombination mit REYATAZ mit Vorsicht angewendet werden. In den Abschnitten 4.2 und 4.5 der Fachinformation von Edoxaban finden sich geeignete Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban mit P-gp-Inhibitoren.
Vitamin-K-Antagonisten		
Warfarin	Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ kann zu einer Erhöhung 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.
ANTIEPILEPTIKA		
Carbamazepin	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 in Kombination mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) ist aufgrund des Risikos für den Verlust des virologischen Ansprechens und einer Resistenzentwicklung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Das virologische Ansprechen des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Phenytoin, Phenobarbital	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 in Kombination mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) sind aufgrund des Risikos für den Verlust des virologischen Ansprechens und einer Resistenzentwicklung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Das virologische Ansprechen des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.
Lamotrigin	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.
ANTINEOPLASTISCHE MITTEL UND IMMUNSUPRESSIVA		
Antineoplastische Mittel		
Apalutamid	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Induktion von CYP3A4 durch Apalutamid und die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) ist aufgrund einer potenziell reduzierten Atazanavir- und Ritonavir-Plasmakonzentration mit anschließendem Verlust des virologischen Ansprechens und einer möglichen Resistenz gegen die Klasse der Proteaseinhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Darüber hinaus können die Serumkonzentrationen von Apalutamid bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir/Ritonavir erhöht sein, was in der Folge möglicherweise zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie Krampfanfällen führen kann.
Encorafenib	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens, einer Resistenzentwicklung, einer Erhöhung der Encorafenib-Plasmakonzentration und eines daraus entstehenden Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie z.B. Verlängerung des QT-Intervalls, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Ivosidenib	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Ivosidenib und REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) ist aufgrund eines möglichen Verlusts des virologischen Ansprechens, einer Resistenzentwicklung, einer Erhöhung der Ivosidenib-Plasmakonzentration und eines daraus entstehenden Risikos schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, wie z.B. Verlängerung des QT-Intervalls, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Irinotecan	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.
Immunsuppressiva		
Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus	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.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE		
Antiarrhythmika		
Amiodaron, **Lidocain (systemisch),** **Chinidin**	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).
Calciumkanalblocker		
Bepridil	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).
Diltiazem 180 mg einmal täglich (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Diltiazem-AUC: ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem-C_{max}: ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem-C_{min}: ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-Diltiazem-AUC: ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-Diltiazem-C_{max}: ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-Diltiazem-C_{min}: ↑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 Dosistitration nach Bedarf und unter EKG-Überwachung wird empfohlen.
Verapamil	Serumkonzentrationen von Verapamil können durch REYATAZ aufgrund der Hemmung von CYP3A4 erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und REYATAZ ist Vorsicht geboten.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
KORTIKOSTEROIDE		
Dexamethason und andere Kortikosteroide (alle Arten der Anwendung)	Die gleichzeitige Anwendung mit Dexamethason oder anderen Kortikosteroiden, die CYP3A induzieren, kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von REYATAZ und zur Entwicklung einer Resistenz gegen Atazanavir und/oder Ritonavir führen. Die Anwendung alternativer Kortikosteroide ist in Erwägung zu ziehen. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Induktion von CYP3A4 durch Dexamethason und die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung mit Kortikosteroiden (alle Arten der Anwendung), die über CYP3A metabolisiert werden, insbesondere bei Langzeitanwendung, kann das Risiko für die Entwicklung systemischer Kortikosteroid-Effekte, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierensuppression, erhöhen. Der potenzielle Nutzen einer Behandlung sollte gegenüber dem Risiko systemischer Kortikosteroid-Effekte abgewogen werden. Für die gleichzeitige Anwendung kutan verabreichter Kortikosteroide, die empfindlich für eine CYP3A-Hemmung sind, sind Informationen über Bedingungen oder Anwendungen, die die systemische Absorption des Kortikosteroids erhöhen, der jeweiligen Fachinformation zu entnehmen.
Fluticasonpropionat 50 µg intranasal viermal täglich über 7 Tage angewendet (Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich) Und **Inhalative/nasale Kortikosteroide**	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. Die gleichzeitige Anwendung von REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) und anderen inhalativen/nasalen Kortikosteroiden führt voraussichtlich zu denselben Wirkungen.	Eine gleichzeitige Anwendung von REYATAZ/Ritonavir mit diesen durch CYP3A4 metabolisierten Glukokortikoiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen einer Behandlung überwiegt die Risiken systemischer kortikosteroider 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. Die gleichzeitige Anwendung inhalativer/nasaler Kortikosteroide mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) kann die Plasmakonzentrationen der inhalativen/nasalen Kortikosteroide erhöhen. Mit Vorsicht anwenden. Ziehen Sie Alternativen zu inhalativen/nasalen Kortikosteroiden in Betracht, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
EREKTILE 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.
GONADOTROPIN-RELEASING-HORMON(GnRH)-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Elagolix	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist eine erwartete Erhöhung der Elagolix-Exposition bei Vorhandensein einer Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Elagolix 200 mg zweimal täglich mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) über mehr als 1 Monat wird aufgrund des potenziellen Risikos unerwünschter Ereignisse wie Knochenverlust und Erhöhungen der Lebertransaminasen nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Elagolix 150 mg einmal täglich mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen.
KINASE-INHIBITOREN		
Fostamatinib	Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit REYATAZ (mit oder ohne Ritonavir) kann die Plasmakonzentration von R406, dem aktiven Metaboliten von Fostamatinib, erhöhen. Es ist auf Toxizitäten im Zusammenhang mit der R406-Exposition zu überwachen, die zu dosisbedingten unerwünschten Ereignissen wie Hepatotoxizität und Neutropenie führen kann. Eine Dosisreduktion von Fostamatinib kann erforderlich sein.
PFLANZLICHE HEILMITTEL		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	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.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 25 µg + Norgestimat (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol-AUC: ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol-C_{max}: ↓16% (↓26% ↓5%) Ethinylestradiol-C_{min}: ↓37% (↓45% ↓29%) Norgestimat-AUC: ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimat-C_{max}: ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimat-C_{min}: ↑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 + Norethindron (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol-AUC: ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol-C_{max}: ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol-C_{min}: ↑91% (↑57% ↑133%) Norethindron-AUC: ↑110% (↑68% ↑162%) Norethindron-C_{max}: ↑67% (↑42% ↑196%) Norethindron-C_{min}: ↑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.	
LIPIDMODIFIZIERENDE 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).

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Pravastatin **Fluvastatin**	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.
Andere lipidmodifizierende Wirkstoffe		
Lomitapid	Lomitapid ist für den Metabolismus stark von CYP3A4 abhängig, und die gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ mit Ritonavir kann zu erhöhten Konzentrationen führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und REYATAZ mit Ritonavir ist kontraindiziert aufgrund eines potenziellen Risikos für deutlich erhöhte Transaminasewerte und Hepatotoxizität (siehe Abschnitt 4.3).
BETA-AGONISTEN ZUR INHALATION		
Salmeterol	Die gleichzeitige Anwendung mit REYATAZ kann zu erhöhten Konzentrationen von Salmeterol und vermehrtem Auftreten von mit Salmeterol assoziierten Nebenwirkungen führen. Der Mechanismus der Wechselwirkung ist die CYP3A4-Hemmung durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol mit REYATAZ wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
OPIOIDE		
Buprenorphin, einmal täglich, stabile Erhaltungsdosis (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Buprenorphin-AUC: ↑67% Buprenorphin-C_{max}: ↑37% Buprenorphin-C_{min}: ↑69% Norbuprenorphin-AUC: ↑105% Norbuprenorphin-C_{max}: ↑61% Norbuprenorphin-C_{min}: ↑101% Der Wechselwirkungsmechanismus ist CYP3A4- und UGT1A1-Hemmung. Die Konzentrationen von Atazanavir (wenn es mit Ritonavir gegeben wurde) waren nicht signifikant beeinträchtigt.	Bei gemeinsamer Anwendung von REYATAZ mit Ritonavir ist eine klinische Überwachung bezüglich Sedierung und kognitiver Effekte angezeigt. Eine Reduktion der Buprenorphindosis kann in Betracht gezogen werden.
Methadon, stabile Erhaltungsdosis (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.

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
PULMONALE ARTERIELLE HYPERTONIE		
PDE5-Inhibitoren		
Sildenafil	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).
SEDATIVA		
Benzodiazepine		
Midazolam Triazolam	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.	Die 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.

Kinder und Jugendliche
Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Umfangreiche Daten zu schwangeren Frauen (mehr als 2000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko von Atazanavir hin. Auch tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von REYATAZ kann bei Bedarf während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

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

Atazanavir wurde beim Menschen in der Muttermilch nachgewiesen. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen.

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

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

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-Bilirubinspiegel 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).

Nach Markteinführung wurden Fälle einer chronischen Nierenerkrankung bei HIV-infizierten Patienten, die mit Atazanavir, mit oder ohne Ritonavir, behandelt wurden, bekannt. In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhter Inzidenz einer chronischen Nierenerkrankung und steigender Exposition von HIV-infizierten Patienten mit anfangs normaler eGFR mit Atazanavir/Ritonavir-haltigem Therapieregimen gezeigt. Dieser Zusammenhang wurde unabhängig von einer Exposition mit Tenofovirdisoproxil beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte bei Patienten während der Dauer der Therapie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems:	gelegentlich: Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	gelegentlich: Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Anorexie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen:	gelegentlich: Depressionen, Orientierungslosigkeit, Angst, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, anomale Träume
Erkrankungen des Nervensystems:	häufig: Kopfschmerzen; gelegentlich: periphere Neuropathie, Synkope, Amnesie, Schwindel, Benommenheit, Dysgeusie
Augenerkrankungen:	häufig: Ikterus der Augen
Herzerkrankungen:	gelegentlich: Torsade de pointes [a]; selten: QTc-Verlängerung [a], Ödem, Palpitation
Gefäßerkrankungen:	gelegentlich: Bluthochdruck
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	gelegentlich: Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	häufig: Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie; gelegentlich: Pankreatitis, Gastritis, aufgeblähtes Abdomen, aphthöse Stomatitis, Blähungen, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen:	häufig: Ikterus; gelegentlich: Hepatitis, Cholelithiasis [a], Cholestase [a]; selten: Hepatosplenomegalie, Cholezystitis [a]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	häufig: Ausschlag; gelegentlich: Erythema multiforme [a, b], toxisches Exanthem [a, b], Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) [a, b], Angioödem [a], Urticaria, Alopezie, Juckreiz; selten: Stevens-Johnson-Syndrom [a, b], vesikulobullöser Ausschlag, Ekzem, Gefäßerweiterung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	gelegentlich: Muskelatrophie, Arthralgie, Myalgie; selten: Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	gelegentlich: Nierensteine, Hämaturie, Proteinurie, Pollakisurie; interstitielle Nephritis; chronische Nierenerkrankung [a]; selten: Nierenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	gelegentlich: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	häufig: Erschöpfung; gelegentlich: Brustschmerz, Unwohlsein, Fieber, Asthenie; selten: anomaler Gang

[a] Diese Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung beobachtet. Die Einschätzung der Häufigkeit erfolgte jedoch anhand einer statistischen Berechnung, die auf der Gesamtzahl der Patienten basierte, die REYATAZ in randomisierten, kontrollierten und anderen verfügbaren klinischen Studien erhalten hatten (n = 2321).
[b] Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Details.

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 und Autoimmunhepatitis) 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 Blutglukosewerte 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 ≥ 2% der Patienten, die Regimen mit REYATAZ und einem oder mehreren NRTIs erhielten, umfassten: erhöhte Kreatinkinase (7%), erhöhte Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT) (5%), niedrige Neutrophilenzahl (5%), erhöhte Aspartataminotransferase/Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/SGOT) (3%) und erhöhte Lipase (3%).

Zwei Prozent der Patienten, die mit REYATAZ behandelt wurden, zeigten gleichzeitig einen Grad 3-4 ALT/AST-Anstieg und einen Grad 3-4 Gesamtbilirubin-Anstieg.

Kinder und Jugendliche

In der klinischen Studie AI424-020 betrug die mittlere Behandlungsdauer mit REYATAZ bei Kindern, die 3 Monate bis unter 18 Jahre alt waren und entweder die Darreichungsform Pulver zum Einnehmen oder Kapseln erhielten 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 (≥ 2,6-fach ULN, Grad 3-4), die bei 45% der Patienten auftrat.

In den klinischen Studien AI424-397 und AI424-451 bekamen Kinder im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren REYATAZ Pulver zum Einnehmen bei einer mittleren Behandlungsdauer von 80 Wochen. Es wurden keine Todesfälle berichtet. Das Sicherheitsprofil in diesen Studien war insgesamt mit dem aus früheren Kinder- und Erwachsenenstudien vergleichbar. Die am häufigsten berichtete Laborwertabweichung bei Kindern, die REYATAZ Pulver zum Einnehmen erhielten, waren erhöhte Gesamtbilirubinspiegel (≥ 2,6-facher ULN, Grad 3-4; 16%) und erhöhte Amylasewerte (Grad 3-4; 33%), im Allgemeinen nicht pankreatitisch verursacht. In diesen Studien wird der Anstieg des ALT-Spiegels bei Kindern häufiger berichtet als bei Erwachsenen.

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: Virostatika zur systemischen Anwendung, Proteasehemmer, ATC-Code: J05AE08

Wirkmechanismus:
Atazanavir ist ein azapeptidischer HIV-1-Proteasehemmer (PI). Der Wirkstoff blockiert selektiv das virusspezifische 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) [a]
> 20%	keine
10-20%	keine

[a] Anzahl der Patienten mit Genotyp-Paaren, die als virologische Versager klassifiziert sind (HIV-RNA ≥ 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) [a, b]
> 20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

[a] Anzahl der Patienten mit Genotyp-Paaren, die als virologische Versager klassifiziert sind (HIV-RNA ≥ 400 Kopien/ml).
[b] 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 883 antiretroviral 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 Tenofovirdisoproxilfumarat/Emtricitabin (300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich) getestet wurde. Der REYATAZ/Ritonavir-Arm zeigte im Vergleich zum 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).

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

Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 214 Zellen/mm^3 (Bereich: 2 bis 810 Zellen/mm^3) und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA war 4,94 log_{10} Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log_{10} Kopien/ml). Der REYATAZ/Ritonavir-Arm hatte im Vergleich zum Lopinavir/Ritonavir-Arm ähnliche (nicht unterlegene) antivirale Wirksamkeit, gemessen am Anteil der Patienten mit HIV-RNA< 50 Kopien/ml in Woche 48: 78% der Patienten auf REYATAZ/Ritonavir verglichen zu 76% der Patienten auf Lopinavir/Ritonavir (Differenzschätzung von ATV/RTV-LPV/RTV: 1,7% [95% CI; -3.8%; 7,1%] entsprechend der Definition des Ansprechens: bestätigtes virologisches Ansprechen [Confirmed Virologic Response (CVR)] Studienabbrecher = Versagen [Non-Completer (NC) = Failure (F)]).

In einer Per-Protocol-Analyse, in der Studienabbrecher (z.B. Patienten, die die Studie vor der HIV-RNA-Bewertung in der Woche 48 abbrachen) und Patienten mit schwerwiegenden Protokollverletzungen ausgeschlossen wurden, war der Anteil an Patienten mit HIV-RNA< 50 Kopien/ml in Woche 48 86% (338/392) bei REYATAZ/Ritonavir und 89% (332/372) bei Lopinavir/Ritonavir (Differenzschätzung von ATV/RTV-LPV/RTV: -3% [95% CI; -7,6%; 1,5%]).

Tabelle 5: Daten zur Wirksamkeit in Studie 138 [a]

Parameter	REYATAZ/Ritonavir [b] (300 mg/100 mg einmal täglich) n = 440		Lopinavir/Ritonavir [c] (400 mg/100 mg zweimal täglich) n = 443	
	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96
HIV-RNA < 50 Kopien/ml, %				
Alle Patienten [d]	78	74	76	68
Differenzschätzung [95% KI][d]	Woche 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Woche 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per-Protocol-Analyse [e]	86 (n = 392 [f])	91 (n = 352)	89 (n = 372)	89 (n = 331)
Differenzschätzung [e] [95% KI]	Woche 48: -3% [-7,6%, 1,5%] Woche 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
HIV-RNA < 50 Kopien/ml, %; nach Ausgangswert [d]				
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^3	78 (n = 58)	78 (n = 58)	63 (n = 48)	58 (n = 48)
50 bis < 100 Zellen/mm^3	76 (n = 45)	71 (n = 45)	69 (n = 29)	69 (n = 29)
100 bis < 200 Zellen/mm^3	75 (n = 106)	71 (n = 106)	78 (n = 134)	70 (n = 134)
≥ 200 Zellen/mm^3	80 (n = 222)	76 (n = 222)	80 (n = 228)	69 (n = 228)
HIV-RNA Mittlere Änderung vom Ausgangswert, log_{10} Kopien/ml				
Alle Patienten	-3,09 (n = 397)	-3,21 (n = 360)	-3,13 (n = 379)	-3,19 (n = 340)
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm^3				
Alle Patienten	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm^3; 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)

[a] Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 214 Zellen/mm^3 (Bereich: 2 bis 810 Zellen/mm^3) und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA war 4,94 log_{10} Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log_{10} Kopien/ml).

[b] REYATAZ/RTV mit Tenofovirdisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).

[c] Lopinavir/RTV mit Tenofovirdisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).

[d] Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als "Versagen" betrachtet wurden.

[e] Per-Protocol-Analyse: Non-Completer und Patienten mit schwerwiegenden Abweichungen vom Prüfplan sind ausgeschlossen.

[f] Anzahl der auswertbaren 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 Tenofovirdisoproxilfumarat (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 musste 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).

Tabelle 6: Daten zur Wirksamkeit in Woche 48[a] und in Woche 96 (Studie 045)

Parameter	ATV/RTV [b] (300 mg/ 100 mg einmal täglich) n = 120		LPV/RTV [c] (400 mg / 100 mg zweimal täglich) n = 123		Zeitgemittelter Unterschied ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% KI [d]]	
	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96
HIV-RNA Mittlere Änderung vom Ausgangswert, log_{10} Kopien/ml						
Alle Patienten	-1,93 (n = 90 [e])	-2,29 (n = 64)	-1,87 (n = 99)	-2,08 (n = 65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
HIV-RNA < 50 Kopien/ml, % [f] (Responder/auswertbar)						
Alle Patienten	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	na	na
HIV-RNA < 50 Kopien/ml; nach ausgewählten PI-Substitutionen zu Studienbeginn [f, g] % (Responder/auswertbar)						
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
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm^3						
Alle Patienten	110 (n = 83)	122 (n = 60)	121 (n = 94)	154 (n = 60)	na	na

[a] Die durchschnittliche CD4-Zellzahl bei Studienbeginn betrug 337 Zellen/mm^3 (Bereich: 14 bis 1.543 Zellen/mm^3) und der mittlere Plasma-HIV-1-RNA-Level betrug 4,4 log_{10} Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log_{10} Kopien/ml).
[b] ATV/RTV mit Tenofovirdisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).
[c] LPV/RTV mit Tenofovirdisoproxilfumarat/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).
[d] Konfidenzintervall.
[e] Anzahl der auswertbaren Patienten.
[f] Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als "Versagen" betrachtet wurden. LPV/RTV-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/RTV-Arm und 54% bzw. 46% im LPV/RTV-Arm.
[g] 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.

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 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 Prozentsatz 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

Pädiatrische Studien mit REYATAZ Kapseln
Die Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von REYATAZ basiert auf Daten der multizentrischen, offenen klinischen Studie AI424-020, 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 antiretroviral-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 aufgeführt. Bei therapienaiven Kindern war der mittlere Ausgangswert für die CD4-Zellzahl 344 Zellen/mm^3 (Bereich: 2 bis 800 Zellen/mm^3) und der mittlere Ausgangswert für den HIV-1-RNA-Plasmaspiegel war 4,67 log_{10} Kopien/ml (Bereich: 3,70 bis 5,00 log_{10} Kopien/ml). Bei vorbehandelten Kindern war der mittlere Ausgangswert für die CD4-Zellzahl 522 Zel-

len/mm^3 (Bereich: 100 bis 1157 Zellen/mm^3) und der mittlere Ausgangswert für den HIV-1-RNA-Plasmaspiegel war 4,09 $\log_{10}$ Kopien/ml (Bereich: 3,28 bis 5,00 $\log_{10}$ Kopien/ml).

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse (Kinder, 6 Jahre bis unter 18 Jahre) in Woche 48 (Studie AI424-020)

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
HIV-RNA < 50 Kopien/ml, % [a]		
Alle Patienten	81 (13/16)	24 (6/25)
HIV-RNA < 400 Kopien/ml, % [a]		
Alle Patienten	88 (14/16)	32 (8/25)
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm^3		
Alle Patienten	293 (n = 14[b])	229 (n = 14[b])
HIV-RNA < 50 Kopien/ml; nach ausgewählten PI-Substitutionen zu Studienbeginn [c] % (Responder/auswertbar[d])		
0-2	na	27 (4/15)
3	na	-
≥ 4	na	0 (0/3)

[a] Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als "Versagen" betrachtet wurden.
[b] Anzahl der auswertbaren Patienten.
[c] PI major L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI minor: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.
[d] Einschließlich Patienten mit Resistenzdaten zu Studienbeginn.
na = Nicht zutreffend.

Pädiatrische Studien mit REYATAZ Pulver zum Einnehmen
Die Beurteilung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und des virologischen Ansprechens von REYATAZ Pulver zum Einnehmen basiert auf Daten zweier offener, multizentrischer klinischer Studien.

- AI424-397 (PRINCE I): bei Kindern ab 3 Monate bis 6 Jahre
- AI424-451 (PRINCE II): bei Kindern ab 3 Monate bis 11 Jahre

In diesen Studien erhielten 155 Patienten (59 antiretroviral-naiv und 96 antiretroviral-vorbehandelt) einmal täglich REYATAZ Pulver zum Einnehmen und Ritonavir zusammen mit zwei NRTIs.

Einschlusskriterium in beiden Studien war, dass therapienaive Patienten genotypische Sensitivität auf REYATAZ und zwei NRTIs haben mussten und dass vorbehandelte Patienten nachweislich eine genotypische und phänotypische Sensitivität beim Screening auf REYATAZ und mindestens zwei NRTIs haben mussten. Patienten, die antiretroviralen Medikamenten nur *in utero* oder intrapartum exponiert waren, wurden als therapienaiv angesehen. Patienten, die REYATAZ oder REYATAZ/Ritonavir irgendwann vor Studieneinschluss erhalten hatten, die früher auf eine Behandlung mit zwei oder mehr Proteaseinhibitoren nicht angesprochen hatten, die eine Resistenz gegenüber Proteaseinhibitoren aufwiesen oder eine nachweislich vorbestehende kardiale Erkrankungen hatten, wurden von den Studien ausgeschlossen. Die Resistenz gegenüber Proteaseinhibitoren wurde definiert als genotypische Resistenz gegenüber Atazanavir oder jeder Komponente des eingesetzten NRTI-Backbones basierend auf folgenden Kriterien 1) jegliche majore Mutation: I50L, I84V, N88S und 2) ≥ 2 der folgenden minoren oder Kreuzresistenz-Mutationen: M46I/L, G48V, I54L/V/M/T/A, V82A/T/FI, L90M, V32I.

In Woche 48 wurden 134 Kinder ab 3 Monate bis 11 Jahre, die REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit Ritonavir erhalten hatten, hinsichtlich Wirksamkeit ausgewertet. Diese Daten sind in Tabelle 8 aufgeführt. Für behandlungsnaive pädiatrische Patienten war die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn 930 Zellen/mm^3 (Bereich: 46 bis 2291 Zellen/mm^3) und die mittlere Plasma-HIV-1-RNA zu Studienbeginn 4,81 $\log_{10}$ Kopien/ml (Bereich: 3,4 bis 5,9 $\log_{10}$ Kopien/ml). Für vorbehandelte pädiatrische Patienten war die mittlere CD4-Zellzahl zu Studienbeginn 1441 Zellen/mm^3 (Bereich: 84 bis 5703 Zellen/mm^3) und die mittlere Plasma-HIV-1-RNA zu Studienbeginn 4,67 $\log_{10}$ Kopien/ml (Bereich: 2,0 bis 5,9 $\log_{10}$ Kopien/ml).

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse für das Pulver zum Einnehmen (pädiatrische Patienten ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg) in Woche 48 (Studien AI424-397 und AI424-451)

Parameter	therapienaiv REYATAZ Pulver/Ritonavir n = 52	vorbehandelt REYATAZ Pulver/Ritonavir n = 82
HIV-RNA < 50 Kopien/ml, % [a]		
mindestens 5 bis < 10 kg (REYATAZ 150 und 200 mg)	33 (4/12)	52 (17/33)
mindestens 10 bis < 15 kg	59 (13/22)	35 (6/17)
mindestens 15 bis < 25 kg	61 (11/18)	57 (17/30)
mindestens 25 bis < 35 kg	-	50,0 (1/2)
HIV-RNA < 400 Kopien/ml, % [a]		
mindestens 5 bis < 10 kg (REYATAZ 150 und 200 mg)	75 (9/12)	61 (20/33)
mindestens 10 bis < 15 kg	82 (18/22)	59 (10/17)
mindestens 15 bis < 25 kg	78 (14/18)	67 (20/30)
mindestens 25 bis < 35 kg	-	50,0 (1/2)
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm^3		
mindestens 5 bis < 10 kg (REYATAZ 150 und 200 mg)	293 (n = 7)	63 (n = 16)
mindestens 10 bis < 15 kg	293 (n = 11)	307 (n = 8)
mindestens 15 bis < 25 kg	305 (n = 9)	374 (n = 12)
mindestens 25 bis < 35 kg	-	213 (n = 1)

[a] Intent-to-treat-Analyse, wobei fehlende Werte als "Versagen" betrachtet wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Bei HIV-infizierten Patienten (n = 33, kombinierte Studien) ergab eine Mehrfachgabe mit 300 mg REYATAZ einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich mit einer Mahlzeit ein geometrisches Mittel (CV%) für Atazanavir, C_{max} von 4.466 (42%) ng/ml (Erreichen der C_{max} innerhalb von etwa 2,5 Stunden). Das geometrische Mittel (CV%) für C_{min} und AUC von Atazanavir lag bei 654 (76%) ng/ml bzw. 44.185 (51%) ng•h/ml.

Einfluss von Nahrung: Die gleichzeitige Einnahme von REYATAZ und Ritonavir mit einer Mahlzeit optimiert die Bioverfügbarkeit 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_{max} 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_{max} 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_{max} 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_{max} um etwa 25% im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen. Um die Bioverfügbarkeit zu erhöhen und die Variabilität zu minimieren, ist REYATAZ mit 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.

Biotransformation: 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 Abbauwege 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 ^{14}C-Atazanavir wurden 79% bzw. 13% der gesamten Radioaktivität in den Fäzes bzw. im Urin wieder gefunden. Der Wirkstoff befand sich unverändert zu ungefähr 20% beziehungsweise 7% der eingenommenen Dosis in den Fäzes 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.

Linearität/Nicht-Linearität: 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.

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 Abschnitte 4.2 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion: Atazanavir wird primär in der Leber metabolisiert und eliminiert. Die Auswirkungen einer eingeschränkten 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 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Steady-State-Pharmakokinetik von Atazanavir mit Ritonavir bei HIV-infizierten schwangeren Frauen nach einer Mahlzeit

	Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg		
Pharmakokinetischer Parameter	**2. Trimester** (n = 9)	**3. Trimester** (n = 20)	**post partum** [a] (n = 36)
C_{max} 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_{min} ng/ml [b] Geometrisches Mittel (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

[a] 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.
[b] C_{min} ist die Konzentration 24 Stunden nach einer Dosis.

Kinder und Jugendliche
Bei jüngeren Kindern gibt es, standardisiert nach Körpergewicht, einen Trend hin zu einer höheren Clearance. Infolgedessen werden größere Quotienten zwischen Maximal- und Minimalwerten beobachtet, bei der empfohlenen Dosierung sind jedoch bei Kindern ähnliche geometrische Mittelwerte der Atazanavir-Exposition (C_{min}, C_{max} und AUC) wie bei Erwachsenen zu erwarten.

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 Blutglukose 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_{max} beim Menschen entspricht. Ähnliche Atazanavir-Konzentrationen steigerten die Dauer des Aktionspotentials (ADP_{90}) 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.

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

Aspartam (E951)
Saccharose
Orangen-Vanille-Aroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Vermischung mit Nahrung oder einem Getränk kann die Mischung bei unter 30°C bis zu 1 Stunde lang aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

REYATAZ Pulver zum Einnehmen ist im Originalbeutel aufzubewahren und erst kurz vor der Anwendung zu öffnen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyesterfolie/Aluminium/Polyethylenfolie-versiegelter Beutel.

Jede Packung enthält 30 Beutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung zur Anwendung:
Die Dosis und Anzahl an Beuteln von REYATAZ Pulver zum Einnehmen wird anhand des Körpergewichts bestimmt (siehe Abschnitt 4.2.).

1. Bevor Sie mit dem Vermischungsvorgang beginnen, klopfen sie auf den Beutel, so dass sich das Pulver in der unteren Hälfte des Beutels sammelt. Schneiden Sie den Beutel entlang der gestrichelten Linie mit einer sauberen Schere auf.
2. Wählen Sie die geeignete Vermischungs- und Anwendungsart mit flüssiger Säuglingsfertignahrung, einem Getränk oder Nahrung anhand nachstehender Beschreibungen aus. Es können auch größere Volumina oder Mengen an Säuglingsfer-

tignahrung, dem Getränk oder der Nahrung verwendet werden. Dabei ist sicherzustellen, dass der Patient die gesamte Menge der Mischung, die das Pulver enthält, zu sich nimmt.

A. Vermischung der empfohlenen Anzahl Beutel REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit flüssiger Säuglingsfertignahrung in einem kleinen Medizinbecher oder einem kleinen Behältnis zur Anwendung mit einer Spritze zur oralen Applikation, die in Apotheken erhältlich ist:
   - Vermischen Sie unter Verwendung eines Löffels in einem kleinen Medizinbecher oder einem kleinen Behältnis den Inhalt der entsprechenden Anzahl an Beuteln (4 oder 5 Beutel je nach Körpergewicht des Kindes) mit 10 ml der zubereiteten flüssigen Säuglingsfertignahrung. Die gesamte Menge der Mischung wird in die Spritze zur oralen Applikation aufgezogen und entlang der inneren Wangenseite nach und nach in den Mund des Kindes eingeflößt. Weitere 10 ml der Fertignahrung werden in den Medizinbecher oder das Behältnis gegeben, um etwaige Reste von darin verbliebenem REYATAZ Pulver zum Einnehmen herauszuspülen. Diese Flüssigkeit wird in die Spritze aufgezogen und wieder entlang der inneren Wangenseite in den Mund des Kindes eingeflößt.

B. Vermischung der empfohlenen Anzahl Beutel REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit einem Getränk wie Milch oder Wasser in einem kleinen Trinkbecher:
   - Vermischen Sie unter Verwendung eines Löffels den Inhalt der Beutel mit 30 ml des Getränks. Lassen Sie das Kind die Mischung trinken. Dann werden weitere 15 ml des Getränks in den Trinkbecher gegeben und geschwenkt, um verbliebene Reste zu lösen. Lassen Sie das Kind diese restliche Mischung trinken.
   - Wenn Wasser verwendet wird, sollte zur gleichen Zeit auch Nahrung gegessen werden.

C. Vermischung der empfohlenen Anzahl Beutel REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit Nahrung wie Apfelmus oder Joghurt in einem kleinen Behältnis:
   - Vermischen Sie den Inhalt der Beutel mit einem Esslöffel Nahrung und füttern Sie das Kind mit dieser Mischung. Dann wird ein weiterer Esslöffel Nahrung in das kleine Behältnis gegeben und gründlich umgerührt, um im Behältnis verbliebenes Pulver zu lösen. Dann wird das Kind mit der gesamten restlichen Mischung gefüttert.

3. Geben Sie die gesamte Dosis REYATAZ Pulver zum Einnehmen (vermischt mit Säuglingsfertignahrung, einem Getränk oder Nahrung) innerhalb von einer Stunde nach der Zubereitung (Die Mischung kann während dieser Zeit bei Temperaturen unter 30°C aufbewahrt werden).
4. Nach Gabe der gesamten Mischung kann weitere Säuglingsfertignahrung, weiteres Getränk oder Nahrung gegeben werden.
5. Ritonavir ist unverzüglich nach Gabe des REYATAZ Pulvers einzunehmen.

Weitere Details zur Zubereitung und Einnahme von REYATAZ Pulver zum Einnehmen siehe in der Gebrauchsinformation, im Abschnitt Anleitung zur Anwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/267/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Februar 2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

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

Medizinische Information:
Telefon: 0800 0752002
E-Mail: medwiss.info@bms.com
web: www.bmsmedinfo.de