

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Atazanavir AL 150 mg Hartkapseln
Atazanavir AL 200 mg Hartkapseln
Atazanavir AL 300 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Atazanavir AL 150 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 150 mg Atazanavir als Sulfat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 69,00 mg Lactose-Monohydrat.

Atazanavir AL 200 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 200 mg Atazanavir als Sulfat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 92,00 mg Lactose-Monohydrat.

Atazanavir AL 300 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 300 mg Atazanavir als Sulfat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält 138,00 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Atazanavir AL 150 mg Hartkapseln
Opak blaue und taubenblaue Kapsel Größe 1, mit weißer Tinte mit „150 mg“ auf dem Oberteil bedruckt.

Atazanavir AL 200 mg Hartkapseln
Opak blaue Kapsel Größe 0, mit weißer Tinte mit „200 mg“ auf dem Oberteil bedruckt.

Atazanavir AL 300 mg Hartkapseln
Opak rote und blaue Kapsel Größe 00, mit weißer Tinte mit „300 mg“ auf dem Oberteil bedruckt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Tabelle 1: Dosis für Kinder (6 Jahre bis unter 18 Jahre und mit mindestens 15 kg) für Atazanavir AL Kapseln mit Ritonavir

Körpergewicht (kg)	Atazanavir AL-Dosis, einmal täglich	Ritonavir-Dosis ^a , einmal täglich
15 bis unter 35	200 mg	100 mg
mindestens 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir Kapseln, Tabletten oder Lösung zum Einnehmen.

Dosierung

Erwachsene

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

Kinder (6 Jahre bis unter 18 Jahre alt und mit mindestens 15 kg)

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

Kinder (ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg)

Für Kinder ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg können andere Darreichungsformen von Atazanavir zur Verfügung stehen (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für andere Darreichungsformen). Die Umstellung von anderen Darreichungsformen auf 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 die betreffende Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Bei Absetzen von Ritonavir von dem anfänglich empfohlenen Ritonavir-geboosterten Therapieschema (siehe Abschnitt 4.4) kann Atazanavir AL ungeboostert bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion mit einer Dosis von 400 mg und bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion mit einer auf 300 mg reduzierten Do-

sis, jeweils einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit, fortgeführt werden (siehe Abschnitt 5.2). Atazanavir AL ungeboostert darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht eingesetzt werden.

Schwangerschaft und post partum (nach der Geburt)

Während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft:

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

Ein Risiko für ein weiteres Absinken der Atazanavir-Exposition wird erwartet, wenn Atazanavir mit Arzneimitteln angewendet wird, die bekanntermaßen dessen Exposition verringern (z.B. Tenofovirdisoproxil oder H₂-Rezeptorantagonisten).

- Wenn Tenofovirdisoproxil oder ein H₂-Rezeptorantagonist notwendig ist, kann eine Erhöhung der Dosis auf Atazanavir AL 400 mg mit Ritonavir 100 mg unter TDM in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2).
- Die Anwendung von Atazanavir AL mit Ritonavir wird nicht empfohlen bei schwangeren Patientinnen, die sowohl Tenofovirdisoproxil als auch einen H₂-Rezeptorantagonisten erhalten.

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

Post partum:

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

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

Kinder (unter 3 Monaten)

Atazanavir AL sollte bei Kindern unter 3 Monaten nicht angewendet werden, da insbe-

sondere hinsichtlich des potentiellen Risikos eines Kernikterus Sicherheitsbedenken bestehen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Kapseln sollten im Ganzen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

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

Kombination mit Rifampicin (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, Lurasidon, Alfuzosin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil, Triazolam, oral angewendetes Midazolam (zu Vorsichtsmaßnahmen bzgl. parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5) und Mutterkorn-Alkaloide, insbesondere Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylergometrin) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Grazoprevir enthalten, einschließlich der fixen Kombination von Elbasvir/Grazoprevir (angewendet zur Behandlung von chronischer Hepatitis-C-Infektion) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Richtlinien getroffen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 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 wird, könnte eine Dosiserhöhung von Ritonavir auf 200 mg einmal täglich in Betracht gezogen werden. In diesem Fall ist eine eng-

maschige 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 Atazanavir 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 Atazanavir AL nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

QT-Verlängerung: Dosisabhängige asymptotische Verlängerungen des PR-Intervalls wurden in klinischen Studien mit Atazanavir 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 Atazanavir AL vorsichtig angewendet werden und nur, wenn der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 5.1). Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Atazanavir AL 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 Hämarthosen 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 Blutglukosewerte 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-Therapieempfehlungen verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

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

Hyperbilirubinämie

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

Absetzen von Ritonavir nur unter einschränkenden Voraussetzungen

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

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

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

Die Anwendung von Atazanavir AL ohne Ritonavir sollte nicht in Betracht gezogen werden bei Patienten, die Tenofoviridisoproxil im Backbone erhalten und die andere

Begleitmedikation einnehmen, die die Bioverfügbarkeit von Atazanavir verringern (siehe Abschnitt 4.5 Absetzen von Ritonavir vom empfohlenen geboosterten Atazanavir-Therapieschema) oder bei erwarteten Compliance-Schwierigkeiten des Patienten.

Die Anwendung von Atazanavir AL ohne Ritonavir sollte nicht bei schwangeren Patientinnen erfolgen, da es zu einer suboptimalen Exposition kommen könnte, die bedenklich für die mütterliche Infektion und vertikale Übertragung sein könnte.

Cholelithiasis

Bei mit Atazanavir behandelten Patienten wurden Fälle von Cholelithiasis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Einige Patienten mussten für eine weiterführende Behandlung hospitalisiert werden und bei einigen traten Komplikationen auf. Wenn Anzeichen oder Symptome einer Cholelithiasis auftreten, kann eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie 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 Tenofoviridisoproxil beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte bei Patienten während der Dauer der Therapie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Nephrolithiasis

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

immune Hepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Hautausschlag und damit assoziierte Syndrome

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

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme, toxische Exantheme und Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurden bei Patienten, die Atazanavir erhielten, berichtet. Die Patienten sollten über Anzeichen und Symptome von Hautreaktionen aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen hin überwacht werden. Atazanavir AL 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 Atazanavir assoziiert ist, darf die Behandlung mit Atazanavir AL nicht wieder aufgenommen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Nevirapin oder Efavirenz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit einem NNRTI notwendig wird, könnte die Erhöhung der Dosis von Atazanavir AL 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 Atazanavir AL und Arzneimitteln, die CYP3A4 induzieren, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion: Bei der Verschreibung von PDE5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil oder Vardenafil) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten, die Atazanavir erhalten, sollte besondere Vorsicht an-

gewendet werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Atazanavir AL 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 Atazanavir 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 Atazanavir/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 Atazanavir mit Salmeterol kann es zu vermehrtem Auftreten von kardiovaskulären Nebenwirkungen kommen, welche im Zusammenhang mit der Salmeteroleinnahme stehen. Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir AL 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 Atazanavir mit Protonenpumpeninhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpeninhibitor unbedingt erforderlich ist, wird ein engmaschiges klinisches Monitoring und eine Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen. Mit 20 mg Omeprazol vergleichbare Dosen von Protonenpumpeninhibitoren sollten nicht überschritten werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 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 bekannterweise eine PR-Verlängerung induzieren können, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Kinder mit vorbestehenden Leitungsstörungen (atrioventrikulärer oder komplexer Schenkelblock zweiten oder höheren Grades), sollten Atazanavir AL

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.

Atazanavir AL enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir 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 Atazanavir AL und Ritonavir beachtet werden.

Atazanavir wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert. Es hemmt CYP3A4. Atazanavir darf nicht in Kombination mit Arzneimitteln angewendet werden, die ein Substrat von CYP3A4 sind und eine enge therapeutische Breite haben: Quetiapin, Lurasidon, Alfuzosin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Bepridil, Triazolam, oral ver-

abreichtes Midazolam und Mutterkornalkaloide, insbesondere Ergotamin und Dihydroergotamin (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Arzneimitteln, die Grazoprevir enthalten, einschließlich der fixen Kombination von Elbasvir/Grazoprevir (angewendet zur Behandlung von chronischer Hepatitis-C-Infektion), 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).

Andere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Atazanavir und anderen Arzneimitteln sind in nachstehender Tabelle aufgeführt („↑“ bedeutet Anstieg, „↓“ Abnahme, „↔“ keine Veränderung). Die 90%o 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 empfohlenen Atazanavir-Therapieschema entspricht (siehe Abschnitt 4.4). Wenn das Absetzen von Ritonavir unter einschränkenden Voraussetzungen (siehe Abschnitt 4.4) medizinisch angezeigt ist, sollte besondere Aufmerksamkeit auf die Wechselwirkungen von Atazanavir gerichtet werden, die sich durch das Fehlen

von Ritonavir unterscheiden können (siehe Informationen nachstehend unter Tabelle 2).

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

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

- Gleichzeitige Anwendung von Tenofovir, Boceprevir, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Protonenpumpeninhibitoren und Buprenorphin wird nicht empfohlen.
- Gleichzeitige Anwendung von Famotidin wird nicht empfohlen; wenn allerdings notwendig, sollte Atazanavir ohne Ritonavir entweder 2 Stunden nach Famotidin oder 12 Stunden davor angewendet werden. Die Einzeldosis von Famotidin sollte 20 mg nicht überschreiten und als tägliche Gesamtdosis sollten 40 mg Famotidin nicht überschritten werden.
- Folgendes ist zu beachten:
 - Gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und Atazanavir ohne Ritonavir kann die Atazanavirkonzentrationen beeinflussen.
 - Gleichzeitige Anwendung von Fluticason und Atazanavir ohne Ritonavir kann die Fluticason-Konzentrationen erhöhen relativ zur Gabe von Fluticason alleine.
 - Wenn ein orales Kontrazeptivum gleichzeitig mit Atazanavir ohne Rito-

Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Atazanavir 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%o (↑30%o ↑57%o) Atazanavir-C _{max} ↑12%o (↑1%o ↑24%o) Atazanavir-C _{min} ↑23%o (↑13%o ↑134%o) Grazoprevir-AUC: ↑958%o (↑678%o ↑1339%o) Grazoprevir-C _{max} : ↑524%o (↑342%o ↑781%o) Grazoprevir-C _{min} : ↑1064%o (↑696%o ↑1602%o) Die Konzentrationen von Grazoprevir waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Ritonavir stark erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir 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%o (↓2%o ↓17%o) Atazanavir-C _{max} ↑2%o (↓4%o ↑8%o) Atazanavir-C _{min} ↑15%o (↑2%o ↑29%o) Elbasvir-AUC: ↑376%o (↑307%o ↑456%o) Elbasvir-C _{max} : ↑315%o (↑246%o ↑397%o) Elbasvir-C _{min} : ↑545%o (↑451%o ↑654%o) Die Konzentrationen von Elbasvir waren bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Ritonavir erhöht.	
ANTIINFEKTIVA		
Proteaseinhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/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%o (↑144%o ↑403%o)* Atazanavir-C _{max} : ↑120%o (↑56%o ↑211%o)* Atazanavir-C _{min} : ↑1713%o (↑359%o ↑1339%o)* * 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.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Indinavir	Indinavir ist assoziiert mit einer indirekten, unkonjugierten Hyperbilirubinämie aufgrund von UGT-Hemmung.	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir und Indinavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Nukleosid-/Nukleotid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
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 Atazanavir keine signifikante Änderung der Exposition der gleichzeitig angewandten Arzneimittel zu erwarten.
Abacavir	Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Abacavir und Atazanavir die Exposition von Abacavir signifikant ändert.	
Didanosin (gepufferte Tabletten) 200 mg/Stavudin 40 mg, jeweils Einzeldosis (Atazanavir 400 mg Einzeldosis)	Atazanavir, gleichzeitige Anwendung mit ddl + d4T (nüchtern) Atazanavir-AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir-C _{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir-C _{min} ↓84% (↓90% ↓73%) Atazanavir, 1 h nach ddl + 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.	Didanosin sollte ohne Nahrung 2 Stunden nach der Einnahme von Atazanavir (welches mit einer Mahlzeit einzunehmen ist) eingenommen werden. Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Stavudin mit Atazanavir die Exposition von Stavudin signifikant ändert.
Didanosin (magensaftresistente 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 (magensaftresistente Hartkapseln) beobachtet; die Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit verringerte jedoch die Didanosin-Konzentration.	
Tenofoviridisoproxil 245 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich) 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 Tenofoviridisoproxil 245 mg (n = 39) verglichen mit Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg (n = 33). Die Wirksamkeit von Atazanavir/Ritonavir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil ist unbekannt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tenofoviridisoproxil wird empfohlen, dass Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg und Tenofoviridisoproxil 245 mg gegeben wird (jeweils als Einzeldosis mit einer Mahlzeit).
Tenofoviridisoproxil 245 mg einmal täglich (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Tenofoviridisoproxil-AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviridisoproxil-C _{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviridisoproxil-C _{min} ↑29% (↑21% ↑36%)	Patienten sollten engmaschig auf Tenofoviridisoproxil-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, überwacht werden.

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs)</i>		
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 Atazanavir 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 Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich am Abend ohne Efavirenz. Diese Abnahme der C _{min} von Atazanavir kann die Wirksamkeit von Atazanavir negativ beeinflussen. Der Mechanismus der Wechselwirkung von Efavirenz und Atazanavir ist die Induktion von CYP3A4. ** basierend auf historischem Vergleich	
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 Atazanavir 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 Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Integrase-Inhibitoren</i>		
Raltegravir 400 mg zweimal täglich (Atazanavir/Ritonavir)	Raltegravir-AUC ↑41% Raltegravir-C _{max} ↑24% Raltegravir-C _{12hr} ↑77% Der Mechanismus ist eine UGT1A1-Hemmung.	Keine Dosisanpassung für Raltegravir erforderlich.
<i>HCV-Protease-Inhibitoren</i>		
Boceprevir 800 mg dreimal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Boceprevir-AUC ↔5% Boceprevir-C _{max} ↔7% Boceprevir-C _{min} ↔18% Atazanavir-AUC ↓35% Atazanavir-C _{max} ↓25% Atazanavir-C _{min} ↓49% Ritonavir-AUC ↓36% Ritonavir-C _{max} ↓27% Ritonavir-C _{min} ↓45%	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir mit Boceprevir senkt den Wirkspiegel von Atazanavir, was zu einer geringeren Wirksamkeit und zu einem Verlust der Kontrolle über das HI-Virus führen kann. Die gleichzeitige Anwendung sollte von Fall zu Fall entschieden werden. Patienten sollten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze und keine Resistenz gegenüber dem HIV-Therapie regime aufweisen. Ein intensives klinisches Monitoring und Laboruntersuchungen der Suppression des HI-Virus sollten gewährleistet sein.
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 Atazanavir mit Clarithromycin muss daher mit Vorsicht erfolgen.

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
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 Atazanavir/Ritonavir angewendet werden; hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.
Itraconazol	Itraconazol, wie auch Ketoconazol, ist sowohl ein potenter Inhibitor als auch Substrat von CYP3A4.	
	Aufgrund von Daten von anderen geboosterten Proteaseinhibitoren und Ketoconazol, die eine 3-fache Erhöhung der AUC von Ketoconazol zeigten, ist zu erwarten, dass Atazanavir/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%/o (↓42%/o ↓22%/o) Voriconazol-C _{max} ↓10%/o (↓22%/o ↓4%/o) Voriconazol-C _{min} ↓39%/o (↓49%/o ↓28%/o) Atazanavir-AUC ↓12%/o (↓18%/o ↓5%/o) Atazanavir-C _{max} ↓13%/o (↓20%/o ↓4%/o) Atazanavir-C _{min} ↓20%/o (↓28%/o ↓10%/o) Ritonavir-AUC ↓12%/o (↓17%/o ↓7%/o) Ritonavir-C _{max} ↓9%/o (↓17%/o ↔0%/o) Ritonavir-C _{min} ↓25%/o (↓35%/o ↓14%/o) 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 Atazanavir 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:
Voriconazol 50 mg zweimal täglich (Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg einmal täglich) Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel	Voriconazol-AUC ↑561%/o (↑451%/o ↑699%/o) Voriconazol-C _{max} ↑438%/o (↑355%/o ↑539%/o) Voriconazol-C _{min} ↑765%/o (↑571%/o ↑1.020%/o) Atazanavir-AUC ↓20%/o (↓35%/o ↓3%/o) Atazanavir-C _{max} ↓19%/o (↓34%/o ↔0,2%/o) Atazanavir-C _{min} ↓31%/o (↓46%/o ↓13%/o) Ritonavir-AUC ↓11%/o (↓20%/o ↓1%/o) Ritonavir-C _{max} ↓11%/o (↓24%/o ↑4%/o) Ritonavir-C _{min} ↓19%/o (↓35%/o ↑1%/o) Bei einer kleinen Anzahl von Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel wird eine signifikant erhöhte Voriconazol-Exposition erwartet.	– Bei Patienten mit mindestens einem funktionalen CYP2C19-Allel wird eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich eines Wirksamkeitsverlusts sowohl von Voriconazol (klinische Anzeichen) als auch von Atazanavir (virologisches Ansprechen) empfohlen. – Bei Patienten ohne funktionales CYP2C19-Allel wird eine engmaschige klinische und Laborwert-Überwachung hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen empfohlen, die mit Voriconazol in Verbindung gebracht werden können. Wenn der Genotyp nicht festgestellt werden kann, sollte eine umfassende Überwachung hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit durchgeführt werden.
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 Atazanavir/Ritonavir und Fluconazol nicht signifikant verändert.	Es ist keine Dosisanpassung für Fluconazol und Atazanavir erforderlich.
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE		
Rifabutin 150 mg zweimal wöchentlich (Atazanavir 300 mg und Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Rifabutin-AUC ↑48%/o (↑19%/o ↑84%/o)** Rifabutin-C _{max} ↑149%/o (↑103%/o ↑206%/o)** Rifabutin-C _{min} ↑40%/o (↑5%/o ↑87%/o)** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-AUC ↑990%/o (↑714%/o ↑1361%/o)** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-C _{max} ↑677%/o (↑513%/o ↑883%/o)** 25-O-Desacetyl-Rifabutin-C _{min} ↑1045%/o (↑715%/o ↑1510%/o)** ** Verglichen mit Rifabutin 150 mg einmal täglich allein. Gesamt-Rifabutin und 25-O-Desacetyl-Rifabutin-AUC: ↑119%/o (↑78%/o ↑169%/o). In früheren Studien wurde die Pharmakokinetik von Atazanavir durch Rifabutin nicht verändert.	Zusammen mit Atazanavir 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-assoziierten 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 Atazanavir 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 Atazanavir oder anderen Proteaseinhibitoren mit Ritonavir zu kompensieren, wurden sehr häufig Leberreaktionen beobachtet.	Die Kombination von Rifampicin und Atazanavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIPSYCHOTIKA		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Atazanavir ist eine Erhöhung der Quetiapinkonzentration zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin mit Atazanavir ist kontraindiziert, da Atazanavir die Toxizität von Quetiapin erhöhen kann. Erhöhte Quetiapin-Plasmakonzentrationen können zum Koma führen (siehe Abschnitt 4.3).
Lurasidon	Atazanavir kann aufgrund von CYP3A4-Inhibition die Plasmaspiegel von Lurasidon erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von Lurasidon mit Atazanavir ist kontraindiziert, da dies die Lurasidonbedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
SÄUREHEMMENDE WIRKSTOFFE		
<i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i>		
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 Atazanavir 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 Atazanavir/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 Tenofoviridisoproxil 245 mg einmal täglich		
Bei HIV-infizierten Patienten mit Atazanavir/Ritonavir in der empfohlenen Dosierung 300/100 mg einmal täglich		Bei Patienten, die Tenofoviridisoproxil einnehmen: Wenn Atazanavir/Ritonavir gleichzeitig zusammen mit Tenofoviridisoproxil und einem H ₂ -Rezeptor-Antagonisten angewendet werden soll, wird eine Dosiserhöhung von Atazanavir 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%)*	
		* Im Vergleich zu Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich und Tenofoviridisoproxil 245 mg jeweils als Einmaldosis mit einer Mahlzeit. Im Vergleich zu Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg <i>ohne Tenofoviridisoproxil</i> wird erwartet, dass die Atazanavirkonzentrationen zusätzlich um 20% verringert sind. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist eine verringerte Löslichkeit von Atazanavir, da H ₂ -Blocker den pH-Wert im Magen erhöhen.

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
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 Atazanavir 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 Atazanavir 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 Atazanavir/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 Atazanavir eingenommen werden.	Atazanavir 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 Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Alfuzosin mit Atazanavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIKOAGULANTIEN		
Warfarin	Die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir kann zu einer Zunahme oder Abnahme der Warfarin-Konzentrationen führen.	Es wird empfohlen, dass die International Normalised Ratio (INR) während der Behandlung mit Atazanavir, besonders zu Therapiebeginn, sorgfältig überwacht wird.
ANTIPILEPTIKA		
Carbamazepin	Atazanavir kann aufgrund von CYP3A4-Inhibition die Plasmaspiegel von Carbamazepin erhöhen. Aufgrund der Enzym-induzierenden Wirkung von Carbamazepin kann eine Verringerung der Atazanavir-Exposition nicht ausgeschlossen werden.	Carbamazepin sollte in Kombination mit Atazanavir mit Vorsicht angewendet werden. Falls nötig, sind die Carbamazepin-Serumkonzentrationen zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen. Das virologische Ansprechen des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.
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 Atazanavir-Exposition nicht ausgeschlossen werden.	Phenobarbital und Phenytoin sollten in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden. Wenn Atazanavir/Ritonavir zusammen mit Phenytoin oder Phenobarbital angewendet wird, kann eine Dosisanpassung von Phenytoin oder Phenobarbital erforderlich sein. Das virologische Ansprechen des Patienten sollte engmaschig überwacht werden.
Lamotrigin	Die gleichzeitige Anwendung von Lamotrigin mit Atazanavir/Ritonavir kann aufgrund einer UGT1A4-Induktion die Lamotrigin-Plasmakonzentrationen verringern.	Lamotrigin sollte in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden. Falls nötig, sind die Lamotrigin-Konzentrationen zu überwachen und die Dosis ist entsprechend anzupassen.

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTINEOPLASTISCHE MITTEL UND IMMUNSUPPRESSIVA		
<i>Antineoplastische Mittel</i>		
Irinotecan	Atazanavir hemmt die UGT und kann Auswirkungen auf den Metabolismus von Irinotecan haben, was zu einer erhöhten Irinotecan-Toxizität führen kann.	Wenn Atazanavir zusammen mit Irinotecan angewendet wird, sollten die Patienten engmaschig auf mit Irinotecan assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden.
<i>Immunsuppressiva</i>		
Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus	Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir aufgrund der Hemmung von CYP3A4 erhöht sein.	Eine engmaschigere Überwachung der therapeutischen Konzentrationen dieser Arzneimittel wird bis zur Stabilisierung der Plasmaspiegel empfohlen.
KARDIOVASKULÄRE WIRKSTOFFE		
<i>Antiarrhythmika</i>		
Amiodaron, Lidocain (systemisch), Chinidin	Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir 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 Atazanavir kontraindiziert.	Vorsicht ist geboten und es wird, sofern möglich, eine Überwachung der therapeutischen Konzentration empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Calciumkanalblocker</i>		
Bepridil	Atazanavir 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 Atazanavir/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 Atazanavir aufgrund der Hemmung von CYP3A4 erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Atazanavir ist Vorsicht geboten.
KORTIKOSTEROIDE		
Fluticasonpropionat 50 µg intranasal viermal täglich über 7 Tage angewendet (Ritonavir 100 mg Kapseln zweimal täglich)	Die Plasmaspiegel von Fluticasonpropionat stiegen signifikant an, während die endogenen Kortisonspiegel um etwa 86% sanken (90% Konfidenzintervall 82% – 89%). Deutlichere Auswirkungen sind möglicherweise nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische kortikosteroidale Wirkungen einschließlich Cushing-Syndrom und Suppression der Nebennierenfunktion wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat erhielten. Diese könnten ebenso bei anderen Kortikosteroiden (z.B. Budesonid) auftreten, die über P450 3A metabolisiert werden. Die Auswirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf den Ritonavir-Plasmaspiegel sind bisher unbekannt. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4.	Eine gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir mit diesen 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.

Fortsetzung auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
EREKILE DYSFUNKTION		
<i>PDE5-Inhibitoren</i>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil werden durch CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir 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 Atazanavir anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch PULMONALE ARTERIELLE HYPERTONIE in dieser Tabelle für zusätzliche Information zur gleichzeitigen Anwendung von Atazanavir mit Sildenafil.
PFLANZLICHE HEILMITTEL		
Johanniskraut <i>(Hypericum perforatum)</i>	Es ist zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit Atazanavir 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 Atazanavir zusammen mit Präparaten, die Johanniskraut enthalten, ist kontraindiziert.
HORMONELLE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol 25 µg + Norgestimat (Atazanavir 300 mg einmal täglich mit Ritonavir 100 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol-AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol-C _{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 Atazanavir/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 Atazanavir/Ritonavir mit anderen hormonellen Kontrazeptiva oder oralen Kontrazeptiva, welche andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte deshalb vermieden werden. Eine andere zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung sollte in Betracht gezogen werden.
Ethinylestradiol 35 µg + Norethisteron (Atazanavir 400 mg einmal täglich)	Ethinylestradiol-AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol-C _{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol-C _{min} ↑91% (↑57% ↑133%) Norethisteron-AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Norethisteron-C _{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Norethisteron-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.	
LIPIDSENKENDE WIRKSTOFFE		
<i>HMG-CoA-Reduktasehemmer</i>		
Simvastatin Lovastatin	Der Metabolismus von Simvastatin und Lovastatin ist stark abhängig von CYP3A4, eine gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir kann zum erhöhten Konzentrationen führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin oder Lovastatin mit Atazanavir 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 Atazanavir wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Atorvastatin unbedingt erforderlich ist, sollte die niedrigstmögliche Dosis von Atorvastatin bei engmaschigen Sicherheitskontrollen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 2

Arzneimittel nach Therapiegebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
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.
BETA-AGONISTEN ZUR INHALATION		
Salmeterol	Die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir kann zu erhöhten Konzentrationen von Salmeterol und vermehrtem Auftreten von mit Salmeterol assoziierten Nebenwirkungen führen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist die Hemmung von CYP3A4 durch Atazanavir und/oder Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol mit Atazanavir 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 mit Atazanavir 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 Atazanavir angewendet wird.	Es ist keine Dosisanpassung notwendig, wenn Methadon zusammen mit Atazanavir angewendet wird.
PULMONALE ARTERIELLE HYPERTONIE		
<i>PDE5-Inhibitoren</i>		
Sildenafil	Die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir 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 Atazanavir keine sichere und wirksame Dosis ermittelt. Sildenafil ist kontraindiziert, wenn es zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt wird (siehe Abschnitt 4.3).
SEDATIVA		
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam Triazolam	Midazolam und Triazolam werden weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir kann einen starken Konzentrationsanstieg dieser Benzodiazepine auslösen. Es wurde keine Arzneimittelwechselwirkungsstudie hinsichtlich der gemeinsamen Anwendung von Atazanavir mit Benzodiazepinen durchgeführt. Durch Extrapolation von Daten anderer CYP3A4-Inhibitoren werden deutlich höhere Plasmakonzentrationen erwartet, wenn Midazolam oral angewendet wird. Daten zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Proteaseinhibitoren deuten auf einen möglichen 3- bis 4-fachen Anstieg der Midazolam-Plasmaspiegel hin.	Gleichzeitige Anwendung von Atazanavir mit Triazolam oder oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), während bei gleichzeitiger Anwendung von Atazanavir mit parenteral verabreichtem Midazolam Vorsicht geboten ist. Wenn Atazanavir 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.

navir angewendet wird, wird empfohlen, dass das orale Kontrazeptivum nicht mehr als 30 µg Ethinylestradiol enthält.

- Es ist keine Dosisanpassung von Lamotrigin erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

In der klinischen Studie AI424-182 wurde Atazanavir/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 Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg und bei 13 von 21 (62%) Frauen unter Atazanavir/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 Atazanavir 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 Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg behandelt wurden, und vier von 20 Säuglingen (20%), die von Frauen geboren wurden, die mit Atazanavir/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 Atazanavir 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. Als generelle Regel gilt die Empfehlung, dass zur Vermeidung der HIV-Übertragung HIV-infizierte Frauen ihre Kinder nicht stillen dürfen.

Fertilität

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

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass während der Anwendung von Regimen, die Atazanavir enthalten, über Benommenheit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

Die Sicherheit von Atazanavir in Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde in kontrollierten klinischen Studien mit 1.806 erwachsenen Patienten evaluiert, die einmal täglich 400 mg Atazanavir (1.151 Patienten, 52 Wochen mittlere Behandlungsdauer und 152 Wochen maximale Behandlungsdauer) oder einmal täglich 300 mg Atazanavir 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 Atazanavir einmal täglich erhielten, und den Patienten, die 300 mg Atazanavir mit 100 mg Ritonavir einmal täglich erhielten, abgesehen davon, dass Ikterus und erhöhte Gesamt-Bilirubinpiegel für Atazanavir mit Ritonavir häufiger berichtet wurden.

Unter den Patienten, die 400 mg Atazanavir einmal täglich oder 300 mg Atazanavir mit 100 mg Ritonavir einmal täglich erhielten, waren die einzigen Nebenwirkungen jedes Schweregrades, die sehr häufig und zumindest in einem möglichen Kausalzusammenhang mit Behandlungsschemata berichtet wurden, die Atazanavir und einen oder mehr NRTIs enthielten: Übelkeit (20%), Durchfall (10%) und Ikterus (13%). Unter den Patienten, die 300 mg Atazanavir 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 Therapieregime gezeigt. Dieser Zusammenhang wurde unabhängig von einer Exposition mit Tenofoviridisoproxil beobachtet. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion sollte bei Patienten während der Dauer der Therapie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Bewertung der Nebenwirkungen von Atazanavir 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.

Siehe Tabelle auf Seite 14

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow und autoimmune Hepatitis) 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 Blutilipid- 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 Atazanavir auf.

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

Laborwertabweichungen

Die am häufigsten berichteten Laborwertabweichungen bei Patienten, die Regime mit Atazanavir 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 Atazanavir 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 Atazanavir einmal täglich mit 100 mg Ritonavir einmal täglich

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
Herzkrankungen:	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, Diarrhö, 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} , Angio-Ödem ^a , Urticaria, Alopezie, Juckreiz; selten: Stevens-Johnson-Syndrom ^{a, b} , vesikulobullöser Ausschlag, Ekzem, Gefäßerweiterung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	gelegentlich: Muskelatrophie, Arthralgie, Myalgie; selten: Myopathie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	gelegentlich: Nierensteine ^a , Hämaturie, Proteinurie, Polakisurie; 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 Atazanavir in randomisierten, kontrollierten und anderen verfügbaren klinischen Studien erhalten hatten (n = 2.321).

^b Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen für weitere Details.

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 Regime mit Atazanavir und einem oder mehreren NRTIs erhielten, umfassten: erhöhte Kreatinkinase (7%), erhöhte Alaninaminotransferase/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (ALT/SGPT) (5%), niedrige Neutrophilenzahl (5%), erhöhte Aspartataminotransferase/Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/SGOT) (3%) und erhöhte Lipase (3%).

Zwei Prozent der Patienten, die mit Atazanavir behandelt wurden, zeigten gleichzeitig

einen Grad 3–4 ALT/AST-Anstieg und einen Grad 3–4 Gesamtbilirubin-Anstieg.

Kinder und Jugendliche

In der klinischen Studie AI424-020 betrug die mittlere Behandlungsdauer mit Atazanavir 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 Atazanavir 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 unter 11 Jahren Atazanavir 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 Atazanavir 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 pankreatisch 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 Atazanavir 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erfahrungen beim Menschen mit einer akuten Überdosierung von Atazanavir 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 Atazanavir 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 Atazanavir AL. 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.

Siehe Tabelle 3

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

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).

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.

Siehe Tabelle 4

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 minoreren 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 Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg einmal täglich) gegen Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg zweimal täglich) jeweils in Kombination mit der fixen Dosiskombination Tenofovir/Disoproxilfumarat/Emtricitabin (300 mg/200 mg Tabletten einmal täglich) getestet wurde. Der Atazanavir/Ritonavir-Arm zeigte im Vergleich zu dem Lopinavir/Ritonavir-Arm eine vergleichbare (nicht unterlegene) antivirale Wirksamkeit, beurteilt durch den Anteil der Patienten mit HIV-RNA <50 Ko-

pien/ml nach 48 Wochen (Tabelle 5 auf Seite 16).

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

Studie 136 (INDUMA)

In einer offenen, randomisierten Vergleichsstudie nach einer 26- bis 30-wöchigen Induktionsphase mit Atazanavir 300 mg + Ritonavir 100 mg einmal täglich und zwei NRTIs hatten nicht geboostertes Atazanavir 400 mg einmal täglich und zwei NRTIs, angewendet während einer 48-wöchigen Erhaltungsphase (n = 87) vergleichbare antivirale Wirksamkeit wie Atazanavir + Ritonavir und zwei NRTIs (n = 85) bei HIV-infizierten Patienten mit vollständig supprimierter HIV-Replikation, bewertet durch den Anteil an Patienten mit HIV-RNA <50 Kopien/ml: 78% der Patienten auf ungeboostertem Atazanavir und zwei NRTIs verglichen mit 75% auf Atazanavir + Ritonavir und zwei NRTIs.

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

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

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.

Tabelle 5: Daten zur Wirksamkeit in Studie 138^a

Parameter	Atazanavir/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 ^g [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, log₁₀ 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/mm³				
Alle Patienten	203 (n = 370)	268 (n = 336)	219 (n = 363)	290 (n = 317)
Durchschnittliche Änderung der CD4-Zellzahl vom Ausgangswert, Zellen/mm³; 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/mm³ (Bereich: 2 bis 810 Zellen/mm³) und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA war 4,94 log₁₀ Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log₁₀ Kopien/ml).

^b Atazanavir/RTV mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 245 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).

^c Lopinavir/RTV mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 245 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 Atazanavir/Ritonavir (300/100 mg einmal täglich) und Atazanavir/Saquinavir (400/1.200 mg einmal täglich) mit Lopinavir + Ritonavir (400/100 mg fixe Dosiskombination zweimal täglich), jeweils in Kombination mit Tenofoviridisoproxil (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 Atazanavir + Ritonavir und 17 von 123 (14%) Patienten im Behandlungsarm mit Lopinavir + Ritonavir zeigten vier oder mehr der PI-Substitutionen L10, M46, I54, V82, I84 und L90. 32% der Studienpatienten hatten einen viralen

Stamm mit weniger als zwei NRTI-Substitutionen.

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

Über einen Behandlungszeitraum von 48 Wochen waren die durchschnittlichen Veränderungen der HIV-RNA-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert für Atazanavir + 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 Atazanavir + 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 Atazanavir + 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 Atazanavir + 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 Atazanavir + Saquinavir gegenüber Lopinavir + Ritonavir unterlegen ist.

Kinder und Jugendliche

Die Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Atazanavir basiert auf Daten der multizentrischen, offenen klinischen Studie AL424-020, die bei Patienten im Alter von 3 Monaten bis 21 Jahren durchgeführt wurde. Ins-

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, log₁₀ 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^g %^f (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/mm³						
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/mm³ (Bereich: 14 bis 1.543 Zellen/mm³ und der mittlere Plasma-HIV-1-RNA-Level betrug 4,4 log₁₀ Kopien/ml (Bereich: 2,6 bis 5,88 log₁₀ Kopien/ml).
- ^b ATV/RTV mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 245 mg/200 mg Tabletten einmal täglich).
- ^c LPV/RTV mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (fixe Dosiskombination 245 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.

gesamt erhielten in dieser Studie 182 Kinder (81 antiretroviral-naiv und 101 antiretroviral-vorbehandelt) einmal täglich Atazanavir (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 Atazanavir Kapseln mit Ritonavir erhalten hatten, werden in Tabelle 7 aufgeführt. Bei therapienaiven Kindern war der mittlere Ausgangswert für die CD4-Zellzahl 344 Zellen/mm³ (Bereich: 2 bis 800 Zellen/mm³) und der mittlere Ausgangswert für den HIV-1-RNA-Plasmaspiegel war 4,67 log₁₀ Kopien/ml (Bereich: 3,70 bis 5,00 log₁₀ Kopien/ml). Bei vorbehandelten Kindern war der mittlere Ausgangswert für die CD4-Zellzahl 522 Zellen/mm³ (Bereich: 100 bis 1.157 Zellen/mm³) und der mittlere Ausgangswert für den HIV-1-RNA-Plasmaspiegel war 4,09 log₁₀ Kopien/ml (Bereich: 3,28 bis 5,00 log₁₀ Kopien/ml).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Bei HIV-infizierten Patienten (n = 33, kombinierte Studien) ergab eine multiple Do-

sierung mit 300 mg Atazanavir 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. Bei HIV-infizierten Patienten

(n = 13) ergab multiple Dosierung von Atazanavir 400 mg (ohne Ritonavir) einmal täglich mit einer Mahlzeit ein geometrisches Mittel (CV%) für Atazanavir C_{max} von 2.298 (71) ng/ml (Erreichen der C_{max} innerhalb von etwa 2,0 Stunden). Das geometrische Mittel (CV%) für C_{min} und AUC von Atazanavir lag bei 120 (109) ng/ml bzw. 14.874 (91) ng · h/ml.

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

Parameter	therapienaiv Atazanavir Kapseln/Ritonavir (300 mg/100 mg einmal täglich) n = 16	vorbehandelt Atazanavir 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/mm³		
Alle Patienten	293 (n = 14 ^b)	229 (n = 14 ^b)
HIV-RNA < 50 Kopien/ml; nach ausgewählten PI-Substitutionen zu Studienbeginn^c %^f (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, M46I, 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.

Einfluss von Nahrung: Die gleichzeitige Einnahme von Atazanavir und Ritonavir mit einer Mahlzeit optimiert die Bioverfügbarkeit von Atazanavir. Die gleichzeitige Einnahme einer einzelnen Dosis von 300 mg Atazanavir 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 Atazanavir 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 Atazanavir zu einer Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

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

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 Abbauewege sind N-Dealkylierung und Hydrolyse. Im Blutkreislauf wurden zwei Metaboliten von Atazanavir ohne Aktivität gegen HIV gefunden. Keiner der beiden Metaboliten zeigte *in vitro* eine antivirale Aktivität.

Elimination

Nach einer Einzeldosis von 400 mg ¹⁴C-Atazanavir wurden 79% bzw. 13% der gesamten Radioaktivität in den Fäzes bzw. im Urin wiedergefunden. 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.

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 Atazanavir mit Ritonavir bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Atazanavir (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. Atazanavir (ohne Ritonavir) wurde bei erwachsenen Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Leberfunktion (14 Patienten mit Child-Pugh-Klasse B und 2 mit Child-Pugh-Klasse C) nach einer 400-mg-Einzeldosis untersucht. Die mittlere AUC_(0-∞) war bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion um 42% höher als bei gesunden Probanden. Die mittlere Halbwertszeit von Atazanavir bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion betrug 12,1 Stunden verglichen mit 6,4 Stunden bei gesunden Probanden. Die Auswirkungen 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 Atazanavir Kapseln zusammen mit Ritonavir erhielten, sind in Tabelle 8 aufgeführt.

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.

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

Pharmakokinetischer Parameter	Atazanavir 300 mg mit Ritonavir 100 mg		
	2. Trimester (n = 9)	3. Trimester (n = 20)	post partum ^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.

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 (ADP₉₀) 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 maternal-toxischen 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 maternal-toxischen Dosen zu einer vorübergehenden Verminderung des Körpergewichts der Nachkommenschaft. Die systemische Atazanavir-Exposition war bei Dosen, die zu maternal-toxischen 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 Stoffwechsellaktivierung 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-Karzinogenitätsstudien 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

Kapselinhalt:
Lactose-Monohydrat
Crospovidon (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Atazanavir AL 150 mg, 200 mg Hartkapseln

Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Weißer Drucktinte:
Schellack
Titandioxid (E171)
Propylenglycol

Atazanavir AL 300 mg Hartkapseln

Kapselhülle:
Gelatine
Titandioxid (E171)
Indigocarmin (E132)
Eisen(III)-oxid (E172)
Weißer Drucktinte:
Schellack
Titandioxid (E171)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Atazanavir AL 150 mg, 200 mg Hartkapseln

Aluminium-OPA/Alu/PVC-Blisterpackung mit 60 Hartkapseln.

Atazanavir AL 300 mg Hartkapseln

Aluminium-OPA/Alu/PVC-Blisterpackung mit 30 Hartkapseln.
Bündelpackung mit 90 Hartkapseln (3 Packungen mit 30 Hartkapseln) in Aluminium-OPA/Alu/PVC-Blisterpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

2200569.00.00
2200570.00.00
2200571.00.00
2200572.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

18. Dezember 2018

10. Stand der Information

Dezember 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin