

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules
Atazanavir Krka 200 mg harde capsules
Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 79,43 mg lactosemonohydraat.

Atazanavir Krka 200 mg hard capsules

Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 105,91 mg lactosemonohydraat.

Atazanavir Krka 300 mg hard capsules

Elke harde capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat).

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 158,86 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

Harde gelatinecapsule, maat nr. 1. Het lichaam van de capsule is wit of bijna wit van kleur, de dop van de capsule is bruin-oranje van kleur. De capsuledop is bedrukt met zwarte markering A150. De inhoud van de capsule is geelachtig wit tot geelwit poeder.

Atazanavir Krka 200 mg harde capsules

Harde gelatinecapsule, maat nr. 0. Het lichaam en de dop van de capsule zijn bruin-oranje van kleur. De capsuledop is bedrukt met zwarte markering A200. De inhoud van de capsule is geelachtig wit tot geelwit poeder.

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

Harde gelatinecapsule, maat nr. 00. Het lichaam van de capsule is wit of bijna wit van kleur, de dop van de capsule is donkerbruin van kleur. De capsuledop is bedrukt met witte markering A300. De inhoud van de capsule is geelachtig wit tot geelwit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Atazanavir Krka capsules, gelijktijdig toegediend met lage doseringen ritonavir, zijn geïndiceerd voor gebruik bij hiv-1 geïnfecteerde volwassenen en pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 jaar en ouder in combinatie met andere antiretrovirale middelen (zie rubriek 4.2).

Gebaseerd op de beschikbare virologische en klinische gegevens van volwassen patiënten is er geen voordeel te verwachten bij patiënten met stammen die resistent zijn tegen meerdere proteaseremmers (≥ 4 PI-mutaties).

De keuze voor Atazanavir Krka bij voorbehandelde volwassen en pediatrische patiënten dient gebaseerd te zijn op individuele virale resistentietests en de behandelingshistorie van de patiënt (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld door een arts die ervaren is in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering van Atazanavir Krka capsules is 300 mg eenmaal daags samen met eenmaal daags 100 mg ritonavir en voedsel. Ritonavir wordt gebruikt als versterker ("booster") van de atazanavir farmacokinetiek (zie rubriek 4.5 en 5.1). (Zie ook rubriek 4.4 Stoppen van ritonavir alleen onder beperkende voorwaarden).

Pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg)

De dosering van atazanavir capsules bij pediatrische patiënten is gebaseerd op lichaamsgewicht zoals weergegeven in Tabel 1 en dient de aanbevolen dosering bij volwassenen niet te overschrijden. Atazanavir Krka capsules dienen met ritonavir te worden gebruikt en moeten met voedsel worden ingenomen.

Tabel 1: Dosering bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar en met een lichaamsgewicht van ten minste 15 kg) voor Atazanavir Krka capsules met ritonavir

Lichaamsgewicht (kg)	Atazanavir Krka eenmaaldaagse dosis	ritonavir eenmaaldaagse dosis ^a
15 tot minder dan 35	200 mg	100 mg
ten minste 35	300 mg	100 mg

^a Ritonavir capsules, tabletten of drank.

Pediatrische patiënten (ten minste 3 maanden oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 5 kg):

Andere formuleringen van dit geneesmiddelen kunnen beschikbaar zijn voor pediatrische patiënten van ten minste 3 maanden oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 5 kg (zie de relevante Samenvatting van de productkenmerken van alternatieve vormen). Het switchen van andere formuleringen naar capsules wordt aangemoedigd zodra patiënten consequent in staat zijn capsules door te slikken.

Het is mogelijk dat een dosisverandering nodig is wanneer er van formulering wordt gewisseld. Raadpleeg de doseringstabel van de specifieke formulering (zie de Samenvatting van de productkenmerken van andere formuleringen).

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis is niet nodig. Atazanavir Krka met ritonavir is niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Atazanavir met ritonavir is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Atazanavir Krka met ritonavir dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis.

Atazanavir Krka met ritonavir dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Voor het geval dat met ritonavir wordt gestopt binnen het initiële aanbevolen met ritonavir versterkte behandelingschema (zie rubriek 4.4), zou unboosted Atazanavir Krka gehandhaafd kunnen blijven bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis, in een dosis van 400 mg en bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis, met een dosis verlaagd naar 300 mg eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2). Unboosted Atazanavir Krka mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

Zwangerschap en postpartum

Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap:

Atazanavir Krka 300 mg met ritonavir 100 mg geeft mogelijk onvoldoende blootstelling aan atazanavir, vooral als de activiteit van atazanavir of de gehele behandeling gecompromitteerd wordt als gevolg van geneesmiddelresistentie. Omdat er beperkte data beschikbaar zijn en als gevolg van variabiliteit tussen patiënten tijdens de zwangerschap kan Therapeutische Drug Monitoring (TDM) overwogen worden om een adequate blootstelling te garanderen.

Het risico van een verdere afname van atazanavirblootstelling wordt verwacht als atazanavir gegeven wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan atazanavir verminderen (bijvoorbeeld tenofoviridisoproxil of H₂-receptorantagonisten).

- Indien tenofoviridisoproxil of een H₂-receptorantagonist nodig is, kan een verhoging van de dosis naar Atazanavir Krka 400 mg met ritonavir 100 mg en TDM overwogen worden (zie rubriek 4.6 en 5.2).
- Het wordt niet aanbevolen om Atazanavir Krka met ritonavir te gebruiken bij zwangere patiënten die zowel tenofoviridisoproxil als een H₂-receptorantagonist krijgen.

(Zie rubriek 4.4 Stoppen van ritonavir alleen onder beperkende voorwaarden).

Tijdens de postpartumperiode:

Na een mogelijke vermindering in atazanavirblootstelling tijdens het tweede en derde trimester, kunnen atazanavirblootstellingen toenemen tijdens de eerste twee maanden na de bevalling (zie rubriek 5.2). Daarom moeten patiënten na de bevalling nauwgezet gecontroleerd worden op bijwerkingen.

- Gedurende deze periode moeten patiënten dezelfde doseringsaanbevelingen opvolgen als niet-zwangere patiënten, inclusief de aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de atazanavirblootstelling beïnvloeden (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten (jonger dan 3 maanden)

Atazanavir Krka mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 maanden wegens veiligheidsbezwaren, met name vanwege het mogelijke risico op kernicterus.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De capsules dienen geheel te worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Atazanavir Krka is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4 en 5.2). Atazanavir Krka met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met matig ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

Gelijktijdige toediening met simvastatine of lovastatine (zie rubriek 4.5).

De combinatie met rifampicine (zie rubriek 4.5).

De combinatie met de PDE5-remmer sildenafil voor gebruik bij de behandeling van uitsluitend pulmonale arteriële hypertensie (PAH) (zie rubriek 4.5). Voor het gelijktijdig gebruik van sildenafil bij de behandeling van erectiele disfunctie, zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die substraten zijn van de isovorm CYP3A4 van cytochroom P450 en een smalle therapeutische breedte hebben (zoals quetiapine, lurasidon, alfuzosine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil, triazolam, oraal toegediend midazolam (waarschuwing voor parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5), lomitapide, en ergotalkaloïden; met name ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine, methylegonovine) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met producten die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico op seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten. Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir bij doseringen hoger dan eenmaal daags 100 mg is klinisch niet onderzocht. Het gebruik van hogere ritonavirdoses kan het veiligheidsprofiel van atazanavir beïnvloeden (effecten op het hart, hyperbilirubinemie) en wordt daarom niet aanbevolen. Uitsluitend wanneer atazanavir met ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz kan een verhoging van de dosering van ritonavir naar eenmaal daags 200 mg worden overwogen. In dit geval is nauwgezette klinische controle geboden (zie Interacties met andere geneesmiddelen hieronder).

Patiënten met co-existerende condities

Verminderde leverfunctie: Atazanavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever en toegenomen plasmaconcentraties zijn gezien bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.3). De veiligheid en werkzaamheid van atazanavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met significante onderliggende leverstoornissen. Patiënten met chronische hepatitis B of C die behandeld worden met een antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en potentieel fatale leverbijwerkingen. Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C dan ook de relevante Samenvatting van de productkenmerken van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.8).

Patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van leverfunctieabnormaliteiten tijdens antiretrovirale combinatietherapie en dienen volgens de standaardpraktijk te worden gecontroleerd. Indien er bij deze patiënten signalen zijn van verslechterende leverziekte, dient tijdelijke stopzetting of staken van de behandeling te worden overwogen.

Verminderde nierfunctie: Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Echter, Atazanavir Krka wordt niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2 en 5.2).

QT-verlenging: Dosisgerelateerde asymptotische verlengingen van het PR-interval is in klinische studies met atazanavir waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze PR-verlengingen induceren. Bij patiënten met bestaande

geleidingsproblemen (tweedegraads of hoger atrioventriculaire of complexe bundeltakblokkade) dient Atazanavir Krka met voorzichtigheid te worden gebruikt en alleen indien de voordelen groter zijn dan het risico (zie rubriek 5.1). Speciale voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Atazanavir Krka wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen en/of bij patiënten met bestaande risicofactoren (bradycardie, lang congenitaal QT, elektrolytverstoringen (zie rubriek 4.8 en 5.3).

Hemofiliepatiënten: Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloeding, waaronder spontane huidhematomen en hemartrose, in patiënten met hemofilie type A en B die behandeld werden met proteaseremmers. Aan enkele patiënten werd aanvullend factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of herstart nadat de behandeling onderbroken was. Een causaal verband is gesuggereerd, hoewel het werkingsmechanisme niet opgehelderd is. Hemofiliepatiënten moeten daarom attent gemaakt worden op de mogelijkheid van toegenomen bloeding.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipide- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en met de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat dit aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

In klinische studies is gebleken dat atazanavir (met of zonder ritonavir) in mindere mate dan vergelijkbare middelen dyslipidemie induceerde.

Hyperbilirubinemie

Reversibele verhogingen van indirect (niet-geconjugerd) bilirubine gerelateerd aan remming van UDP-glucuronosyltransferase (UGT) werden gezien in patiënten die werden behandeld met atazanavir (zie rubriek 4.8). Levertransaminaseverhogingen die optreden met verhoogd bilirubine bij patiënten die atazanavir ontvangen, dienen te worden onderzocht op alternatieve oorzaken. Alternatieve antiretrovirale therapie voor Atazanavir Krka kan worden overwogen indien geelzucht of sclerale icterus voor een patiënt onacceptabel is. Dosisverlaging van atazanavir wordt niet aanbevolen omdat dit kan resulteren in een verlies van therapeutische effectiviteit en er resistentie kan ontstaan.

Indinavir is ook geassocieerd met indirecte (onconjugeerde) hyperbilirubinemie als gevolg van remming van UGT. Combinaties van atazanavir en indinavir zijn niet onderzocht en gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Stoppen van ritonavir alleen onder beperkende voorwaarden

De aanbevolen standaard behandeling is Atazanavir Krka boosted versterkt met ritonavir, voor optimale farmacokinetische parameters en virologische suppressie.

Het stoppen met ritonavir in het versterkte behandelingschema van Atazanavir Krka wordt niet aanbevolen, maar kan overwogen worden bij volwassen patiënten met een dosis van 400 mg eenmaal daags ingenomen met voedsel, onder de volgende gecombineerde beperkende voorwaarden:

- afwezigheid van voorgaand virologisch falen
- ondetecteerbare virale belasting tijdens de afgelopen 6 maanden bij het huidige behandelingschema
- virusstammen die geen mutaties (RAM's) herbergen die worden geassocieerd met hiv-resistentie voor het huidige behandelingschema.

Atazanavir Krka gegeven zonder ritonavir dient niet overwogen te worden bij patiënten die behandeld worden met een backbone behandelingschema dat tenofoviridisoproxil bevat en met andere gelijktijdige medicatie die de biologische beschikbaarheid van atazanavir verlaagt (zie rubriek 4.5 Voor het geval dat ritonavir wordt gestopt binnen het aanbevolen met atazanavir versterkte behandelingschema) of in geval van waargenomen therapietrouw problemen.

Atazanavir Krka gegeven zonder ritonavir dient niet gebruikt te worden bij zwangere patiënten, omdat het kan resulteren in suboptimale blootstelling, in het bijzonder van belang voor de infectie van de moeder en verticale transmissie.

Cholelithiase

Cholelithiase is gemeld bij patiënten die atazanavir gebruikten (zie rubriek 4.8). Voor sommige patiënten was een ziekenhuisopname voor aanvullende behandeling noodzakelijk en sommigen kregen complicaties. Indien er klachten of symptomen van cholelithiase optreden, kan worden overwogen om de behandeling tijdelijk te onderbreken of het gebruik te staken.

Chronische nierziekte

Tijdens postmarketingsurveillance is chronische nierziekte gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten die behandeld worden met atazanavir, met of zonder ritonavir. Een grootschalige prospectieve observatiestudie heeft bij hiv-geïnfecteerde patiënten met een aanvankelijk normaal eGFR een verband aangetoond tussen een verhoogde incidentie van chronische nierziekte en cumulatieve blootstelling aan atazanavir-/ritonavir-bevattende behandeling. Dit verband werd waargenomen onafhankelijk van blootstelling aan tenofoviridisoproxil. Regelmatige controle van de nierfunctie van patiënten dient gedurende de gehele behandelingsduur te worden gehandhaafd (zie rubriek 4.8).

Nefrolithiase

Nefrolithiase is gemeld bij patiënten die atazanavir gebruikten (zie rubriek 4.8). Voor sommige patiënten was een ziekenhuisopname voor aanvullende behandeling noodzakelijk en sommigen kregen complicaties. In enkele gevallen is nefrolithiase in verband gebracht met acuut nierfalen of nierinsufficiëntie. Indien er tekenen of symptomen van nefrolithiase optreden, kan worden overwogen om de behandeling tijdelijk te onderbreken of het gebruik te staken.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii* pneumonie. Alle ontstekingsymptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Huiduitslag en gerelateerde syndromen

Huiduitslag bestaat meestal uit lichte tot matig ernstige maculo-papuleuze huidrupties die optreden in de eerste 3 weken na aanvang van de behandeling met atazanavir.

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme, toxische huidrupties en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) zijn gemeld bij patiënten die atazanavir ontvingen. Patiënten moet worden geadviseerd over de klachten en verschijnselen en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Atazanavir Krka moet worden gestaakt als er ernstige huiduitslag optreedt.

De beste resultaten bij het behandelen van deze bijwerkingen worden behaald door vroegtijdige diagnose en het onmiddellijk staken van alle verdachte geneesmiddelen. Als de patiënt SJS of DRESS, gerelateerd aan het gebruik van Atazanavir Krka ontwikkelt, dan mag de behandeling met Atazanavir Krka niet opnieuw worden gestart.

Interacties met andere geneesmiddelen

De combinatie van Atazanavir Krka en atorvastatine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Atazanavir Krka met nevirapine of efavirenz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik van Atazanavir Krka met een NNRTI noodzakelijk is, kan een dosisverhoging van zowel Atazanavir Krka als ritonavir naar respectievelijk 400 mg en 200 mg in combinatie met efavirenz onder nauwkeurige klinische controle worden overwogen.

Atazanavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige behandeling van Atazanavir Krka met ritonavir en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

PDE5-remmers voor de behandeling van erectiele disfunctie: speciale voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer PDE5-remmers (sildenafil, tadalafil of vardenafil) worden voorgeschreven bij de behandeling van erectiele disfunctie bij patiënten die Atazanavir Krka gebruiken. Bij gelijktijdig gebruik van Atazanavir Krka met deze geneesmiddelen is het te verwachten dat de concentraties van deze middelen aanzienlijk stijgen, wat zou kunnen resulteren in PDE5-geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, visusstoornissen en priapisme (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van voriconazol en Atazanavir Krka met ritonavir wordt niet aanbevolen, tenzij een overweging van de voor- en nadelen het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.

Bij de meeste patiënten is een daling van de voriconazol- en atazanavirspiegels te verwachten. Bij een klein aantal patiënten zonder functionele CYP2C19-allel zijn significant verhoogde voriconazolspiegels te verwachten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Atazanavir Krka/ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aangeraden tenzij het potentiële voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische corticosteroïdeffecten, waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van salmeterol met Atazanavir Krka kan resulteren in een toename van cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en Atazanavir Krka wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De absorptie van atazanavir kan afnemen in geval van een verhoogde pH in de maag ongeacht de oorzaak hiervan.

Gelijktijdig gebruik van Atazanavir Krka en protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van Atazanavir Krka met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische controle aanbevolen samen met een verhoging van de dosering Atazanavir Krka tot 400 mg met 100 mg ritonavir; doseringen van protonpompremmers, overeenkomend met omeprazol 20 mg, dienen niet te worden overschreden.

Gelijktijdig gebruik van Atazanavir Krka en andere hormonale anticonceptiva of orale anticonceptiva die een ander progestageen dan norgestimaat of norethindron bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Veiligheid

Asymptomatische verlenging van het PR-interval trad frequenter op bij pediatrische patiënten dan bij volwassenen. Asymptomatische eerste- en tweedegraads AV-blokkade werd gemeld bij pediatrische

patiënten (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze PR-verlengingen induceren. Bij pediatrische patiënten met bestaande geleidingsproblemen (tweedegraads of hoger atrioventriculair of complexe bundeltakblokkade) dient Atazanavir Krka met voorzichtigheid te worden gebruikt en alleen indien de voordelen groter zijn dan het risico. Cardiale controle wordt aanbevolen op geleide van de aanwezigheid van klinische bevindingen (bijv. bradycardie).

Werkzaamheid

Atazanavir/ritonavir is niet werkzaam bij virale stammen die meerdere mutaties van resistentie met zich meedragen.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Indien Atazanavir Krka en ritonavir gelijktijdig worden gebruikt, kan het metabolische geneesmiddelinteractieprofiel van ritonavir overheersen omdat ritonavir een krachtigere CYP3A4-remmer is dan atazanavir. De Samenvatting van de productkenmerken van ritonavir dient voor de start van de behandeling met Atazanavir Krka en ritonavir te worden geraadpleegd.

Atazanavir wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4. Het remt CYP3A4. Daarom is Atazanavir Krka gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 en een smalle therapeutische breedte hebben: quetiapine, lurasidon, alfuzosine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil, triazolam, oraal toegediend midazolam, lomitapide, en ergotalkaloïden, met name ergotamine en dihydro-ergotamine (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van atazanavir met geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses, is gecontra-indiceerd wegens een verhoging van de plasmaconcentraties van grazoprevir en elbasvir en een mogelijk verhoogd risico op ALAT-verhogingen, die geassocieerd worden met verhoogde grazoprevir-concentraties (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van atazanavir met de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk verhoogd risico op ALAT-verhogingen door een significante toename in glecaprevir en pibrentasvirplasmaconcentraties (zie rubriek 4.3).

Andere interacties

Interacties tussen atazanavir en andere geneesmiddelen worden weergegeven in de onderstaande tabel (een toename is aangegeven met een “↑”, afname met een “↓”, geen verandering als “↔”). Indien beschikbaar zijn de 90% betrouwbaarheidsintervallen (CI) aangegeven tussen haakjes. De gepresenteerde onderzoeken in Tabel 2 zijn uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, tenzij anders aangegeven. Vermeldenswaardig is dat veel studies uitgevoerd zijn met unboosted atazanavir, hetgeen niet het geregistreerd aanbevolen atazanavirregiem is (zie rubriek 4.4).

Indien stopzetten van ritonavir onder beperkende voorwaarden medisch gerechtvaardigd is (zie rubriek 4.4), moet bijzondere aandacht gegeven worden aan atazanavirinteracties die kunnen afwijken bij de afwezigheid van ritonavir (zie informatie in Tabel 2 hieronder).

Tabel 2: Interacties tussen atazanavir en andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C		

<p>Grazoprevir 200 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C_{min} ↑23% (↑13% ↑134%)</p> <p>Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C_{max}: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C_{min}: ↑1064% (↑696% ↑1602%)</p> <p>De concentratie van grazoprevir was beduidend verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir/ritonavir.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir met elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd wegens een significante verhoging van de plasmaconcentraties van grazoprevir en een mogelijk verhoogd risico op ALAT-verhogingen (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Elbasvir 50 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir AUC ↑7% (↑2% ↑17%) Atazanavir C_{max} ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C_{min} ↑15% (↑2% ↑29%)</p> <p>Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C_{max}: ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C_{min}: ↑545% (↑451% ↑654%)</p> <p>De concentratie van elbasvir was verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir/ritonavir.</p>	

<p>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg enkelvoudige dosis* (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C_{max} ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C_{max}: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC : ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C_{max} : ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Limiet voor gebrek aan farmacokinetische interactie 70-143%</p> <p>Het effect op atazanavir en ritonavir blootstelling is niet onderzocht. Verwachting: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Het mechanisme van interactie tussen atazanavir/ritonavir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is inhibitie van OATP1B, Pgp en CYP3A.</p>	<p>Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van atazanavir en voxilaprevir-bevattende geneesmiddelen de concentratie van voxilaprevir verhoogt. Gelijktijdige toediening van atazanavir met voxilaprevir-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen.</p>
<p>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C_{max}: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C_{min}: ↑1330% (↑885% ↑1970%)</p> <p>Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C_{max}: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C_{min}: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Effect van atazanavir en ritonavir op de eerste dosis van glecaprevir en pibrentasvir is gerapporteerd.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van atazanavir met glecaprevir/pibrentasvir is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk verhoogd risico op ALAT-verhogingen door een significante toename in glecaprevir en pibrentasvir-plasmaconcentraties (zie rubriek 4.3)</p>
<p>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</p>		
<p><i>Proteaseremmers:</i> Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en andere proteaseremmers is niet onderzocht, maar het is te verwachten dat het de blootstelling aan andere proteaseremmers verhoogt. Daarom wordt zo een gelijktijdige toediening niet aanbevolen.</p>		

<p>Ritonavir 100 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg eenmaal daags)</p> <p>Onderzoek verricht bij hiv-geïnfecteerde patiënten.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C_{max}: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C_{min}: ↑713% (↑359% ↑1339%)*</p> <p>* In een gecombineerde analyse werd atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg (n=33) vergeleken met atazanavir 400 mg zonder ritonavir (n=28). Het interactiemechanisme tussen atazanavir en ritonavir berust op CYP3A4-inhibitie.</p>	<p>Ritonavir 100 mg eenmaal daags wordt gebruikt als booster van de atazanavirfarmacokinetiek.</p>
<p>Indinavir</p>	<p>Indinavir wordt geassocieerd met indirecte ongeconjugeerde hyperbilirubinemie door remming van UGT.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir en indinavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p><i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</i></p>		
<p>Lamivudine 150 mg tweemaal daags + zidovudine 300 mg tweemaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Geen significante effecten op lamivudine- en zidovudineconcentraties werden waargenomen.</p>	<p>Gebaseerd op deze gegevens en omdat ritonavir niet geacht wordt een significante invloed te hebben op de farmacokinetiek van NRTI's, wordt van de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en atazanavir niet verwacht dat dit de blootstelling aan de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen significant zal veranderen.</p>
<p>Abacavir</p>	<p>Het wordt niet verwacht dat gelijktijdige toediening van abacavir en atazanavir zal leiden tot een significante verandering in de blootstelling aan abacavir.</p>	

<p>Didanosine (gebufferde tabletten) 200 mg/stavudine 40 mg, beide enkelvoudige dosis (atazanavir 400 mg enkelvoudige dosis)</p>	<p>Atazanavir, gelijktijdige toediening met ddI+d4T (nuchter) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C_{max} ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C_{min} ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, toegediend 1 uur na ddI+d4T (nuchter) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C_{max} ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C_{min} ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavirconcentraties namen sterk af bij gelijktijdige toediening met didanosine (gebufferde tabletten) en stavudine. Het interactiemechanisme berust op een afgenomen oplosbaarheid van atazanavir bij toenemende pH, gerelateerd aan de aanwezigheid van een zuurremmer in de gebufferde didanosinetabletten. Geen significante effecten op didanosine- en stavudineconcentraties werden waargenomen.</p>	<p>Didanosine dient op een nuchtere maag te worden ingenomen 2 uur nadat atazanavir met voedsel is ingenomen. Het wordt niet verwacht dat gelijktijdig gebruik van stavudine met atazanavir de blootstelling aan stavudine significant zal beïnvloeden.</p>
<p>Didanosine (maagsapresistente capsules) 400 mg enkelvoudige dosis (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Didanosine (met voedsel) Didanosine AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C_{max} ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C_{min} ↑25% (↓8% ↑69%)</p> <p>Geen significante effecten op de atazanavirconcentraties werden waargenomen bij gelijktijdige toediening met maagsapresistent didanosine, echter bij inname met voedsel nam de didanosineconcentratie af.</p>	

<p>Tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>300 mg tenofoviridisoproxilfumaraat is gelijk aan 245 mg tenofoviridisoproxil</p> <p>Onderzoek verricht bij hiv-geïnfecteerde patiënten.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓22% (↓35% ↓6%)* * Atazanavir C_{max} ↓16% (↓30% ↔0%)* Atazanavir C_{min} ↓23% (↓43% ↑2%)* *</p> <p>* In een gecombineerde analyse van diverse klinische onderzoeken werd atazanavir/ritonavir 300/100 mg tegelijkertijd toegediend met tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg (n=39) vergeleken met atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n=33).</p> <p>De werkzaamheid van atazanavir /ritonavir in combinatie met tenofoviridisoproxilfumaraat bij eerder behandelde patiënten werd aangetoond in klinisch onderzoek 045 en bij behandelingsnaïeve patiënten in klinisch onderzoek 138 (zie rubriek 4.8 en 5.1). Het interactiemechanisme tussen atazanavir en tenofoviridisoproxilfumaraat is onbekend.</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met tenofoviridisoproxilfumaraat wordt aanbevolen atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg en tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg te geven (allen als een enkelvoudige dosis samen met voedsel).</p>
<p>Tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>300 mg tenofoviridisoproxilfumaraat is gelijk aan 245 mg tenofoviridisoproxil</p>	<p>Tenofoviridisoproxilfumaraat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofoviridisoproxilfumaraat C_{max} ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofoviridisoproxilfumaraat C_{min} ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op tenofoviridisoproxilfumaraat-geassocieerde bijwerkingen, renale afwijkingen inbegrepen.</p>
<p><i>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)</i></p>		
<p>Efavirenz 600 mg eenmaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir ('s avonds): allemaal ingenomen met voedsel Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C_{max} ↑17% (↑8% ↑27%)* Atazanavir C_{min} ↓42% (↓51% ↓31%)*</p>	<p>Gelijktijdige toediening van efavirenz en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>

<p>Efavirenz 600 mg eenmaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 200 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir ('s avonds): allemaal ingenomen met voedsel Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C_{max} ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C_{min} ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Indien vergeleken met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags 's avonds zonder efavirenz. Deze afname van atazanavir C_{min} heeft mogelijk een negatieve invloed op de werkzaamheid van atazanavir. Het mechanisme van de efavirenz/atazanavir-interactie berust op CYP3A4-inductie. ** gebaseerd op historische vergelijking.</p>	
<p>Nevirapine 200 mg tweemaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>Onderzoek verricht bij hiv-geïnfecteerde patiënten.</p>	<p>Nevirapine AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapine C_{max} ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapine C_{min} ↑35% (↑25% ↑47%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C_{max} ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C_{min} ↓59% (↓73% ↓40%) *</p> <p>* Indien vergeleken met atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg zonder nevirapine. Deze afname van atazanavir C_{min} heeft mogelijk een negatieve invloed op de werkzaamheid van atazanavir. Het interactiemechanisme van nevirapine/atazanavir berust op CYP3A4-inductie.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van nevirapine en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)</p>
<p><i>Integraseremmers</i></p>		
<p>Raltegravir 400 mg tweemaal daags (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir C_{max} ↑ 24% Raltegravir C_{12uur} ↑ 77%</p> <p>Het mechanisme is UGT1A1-remming.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig voor raltegravir.</p>
<p>ANTIBIOTICA</p>		

<p>Clarithromycine 500 mg tweemaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Clarithromycine AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromycine C_{max} ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromycine C_{min} ↑160% (↑135% ↑188%)</p> <p>14-OH claritromycine 14-OH claritromycine AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromycine C_{max} ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromycine C_{min} ↓62% (↓66% ↓58%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C_{max} ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C_{min} ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Een dosisverlaging van claritromycine kan leiden tot subtherapeutische concentraties van 14-OH claritromycine. Het mechanisme van de claritromycine/atazanavir-interactie berust op CYP3A4-remming.</p>	<p>Geen aanbeveling met betrekking tot een dosisreductie kan worden gegeven; daarom is voorzichtigheid geboden indien atazanavir gelijktijdig wordt toegediend met claritromycine.</p>
ANTIMYCOTICA		
<p>Ketoconazol 200 mg eenmaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Geen significante effecten op de atazanavirconcentratie werden waargenomen.</p>	<p>Ketoconazol en itraconazol dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt met atazanavir/ritonavir; hoge doses van ketoconazol en itraconazol (> 200 mg/dag) worden niet aanbevolen.</p>
<p>Itraconazol</p>	<p>Itraconazol is net als ketoconazol zowel een potente remmer als een substraat voor CYP3A4.</p>	
	<p>Gebaseerd op gegevens verkregen met andere boosted PI's en ketoconazol, waarbij de AUC van ketoconazol een 3-voudige toename vertoonde, is de verwachting dat atazanavir/ritonavir de ketoconazol- of itraconazolconcentraties laat stijgen.</p>	

<p>Voriconazol 200 mg tweemaal daags (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>Personen met ten minste één functioneel CYP2C19-allel</p>	<p>Voriconazol AUC ↓33% (↓42% ↓22%) Voriconazol C_{max} ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C_{min} ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C_{max} ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C_{min} ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C_{max} ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C_{min} ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Bij de meeste patiënten met ten minste één functioneel CYP2C19-allel zijn een daling van de voriconazol- en atazanavirspiegels te verwachten.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen, tenzij een evaluatie van de voordelen/risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt (zie rubriek 4.4).</p> <p>Op het moment dat voriconazolbehandeling nodig is, dient, indien mogelijk, het CYP2C19-genotype van de patiënt bepaald te worden.</p> <p>Indien gelijktijdige toediening noodzakelijk is, worden daarom de volgende aanbevelingen gedaan, afhankelijk van de CYP2C19-status:</p>
<p>Voriconazol 50 mg tweemaal daags (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>Personen zonder een functioneel CYP2C19-allel</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%) Voriconazol C_{max} ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C_{min} ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C_{max} ↓19% (↓34% ↔0,2%) Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%) Ritonavir C_{max} ↓11% (↓24% ↑4%) Ritonavir C_{min} ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Bij een klein aantal patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel zijn significant verhoogde voriconazolspiegels te verwachten.</p>	<p>- bij patiënten met ten minste één functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige klinische controle op een verlies van zowel de voriconazol- (klinische verschijnselen) als atazanavireffectiviteit (virologische respons) aanbevolen.</p> <p>- bij patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige controle van klinische en laboratoriumgegevens op voriconazol-gerelateerde bijwerkingen aanbevolen.</p> <p>Als genotypering niet mogelijk is, dient er volledige controle op veiligheid en werkzaamheid plaats te vinden.</p>
<p>Fluconazol 200 mg eenmaal daags (atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir- en fluconazolconcentraties veranderden niet significant bij gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir met fluconazol.</p>	<p>Geen dosisaanpassingen zijn nodig voor fluconazol en atazanavir.</p>
<p>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</p>		

<p>Rifabutine 150 mg tweemaal per week (atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Rifabutine AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutine C_{max} ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutine C_{min} ↑40% (↑5% ↑87%) **</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutine C_{max} ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutine C_{min} ↑1045% (↑715% ↑1510%) **</p> <p>** indien vergeleken met rifabutine 150 mg eenmaal daags alleen. Totaal rifabutine en 25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p> <p>In eerdere onderzoeken werd de farmacokinetiek van atazanavir niet gewijzigd door rifabutine.</p>	<p>Indien samen gegeven met atazanavir is de aanbevolen dosering van rifabutine 150 mg 3 keer per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Uitgebreidere controle op aan rifabutinegerelateerde bijwerkingen waaronder neutropenie en uveïtis is geboden vanwege een te verwachten verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine naar 150 mg tweemaal per week op vaste dagen is aanbevolen voor patiënten door wie de dosering van 150 mg 3 keer per week niet wordt verdragen. Men dient hierbij in gedachten te houden dat de dosering van tweemaal per week 150 mg mogelijk niet kan voorzien in een optimale blootstelling aan rifabutine, bijgevolg leidend tot een risico van rifamycineresistentie en het falen van de behandeling. Geen dosisaanpassing is nodig voor atazanavir.</p>
<p>Rifampicine</p>	<p>Rifampicine is een sterke CYP3A4-inductor waarvan is aangetoond dat deze een afname van de atazanavir AUC kan veroorzaken van 72%, hetgeen kan leiden tot virologisch falen en resistentie-ontwikkeling. Pogingen om de verlaagde blootstelling te boven te komen door de dosis van atazanavir of andere proteaseremmers te verhogen met ritonavir, leidden tot een hoge frequentie van leverreacties.</p>	<p>De combinatie van rifampicine en atazanavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<p>ANTIPSYCHOTICA</p>		
<p>Quetiapine</p>	<p>Vanwege CYP3A4-remming door atazanavir is de verwachting dat de concentraties van quetiapine stijgen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van quetiapine met atazanavir is gecontra-indiceerd omdat atazanavir mogelijk de quetiapine-gerelateerde toxiciteit verhoogt. Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine kunnen leiden tot een coma (zie rubriek 4.3).</p>

Lurasidon	De verwachting is dat atazanavir de plasmaspiegels van lurasidon doet toenemen vanwege CYP3A4-remming.	Gelijktijdige toediening van lurasidon met atazanavir is gecontra-indiceerd omdat dit mogelijk de lurasidon-gerelateerde toxiciteit verhoogt (zie rubriek 4.3).
ZUURREMMERS		
<i>H₂-Receptorantagonisten</i>		
Zonder Tenofovirdisoproxil		
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij de aanbevolen dosering van 300/100 mg eenmaal daags		Voor patiënten die geen tenofovirdisoproxil gebruiken: indien atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg gelijktijdig met een H ₂ -receptorantagonist wordt gegeven, dient een dosis equivalent aan 20 mg famotidine tweemaal daags niet te worden overschreden. Indien er een hogere dosis van een H ₂ -receptorantagonist noodzakelijk is (bijv. famotidine 40 mg tweemaal daags of equivalent) kan een toename van de atazanavir /ritonavir- dosering overwogen worden van 300/100 mg naar 400/100 mg.
Famotidine 20 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C _{max} ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C _{min} ↔1% (↓16% ↑18%)	
Famotidine 40 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C _{max} ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C _{min} ↓20% (↓31% ↓8%)	
Bij gezonde vrijwilligers die atazanavir/ritonavir gebruiken bij een verhoogde dosering van 400/100 mg eenmaal daags		
Famotidine 40 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C _{max} ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C _{min} ↓14% (↓32% ↑8%)	
Met Tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (gelijk aan 245 mg tenofovirdisoproxil)		
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij de aanbevolen dosering van 300/100 mg eenmaal daags		Voor patiënten die tenofovirdisoproxil gebruiken: Indien atazanavir /ritonavir met tenofovirdisoproxil en een H ₂ -receptorantagonist gelijktijdig wordt gebruikt dan is een dosisverhoging van atazanavir naar 400 mg met 100 mg ritonavir aanbevolen. Een dosis gelijk aan famotidine 40 mg tweemaal daags dient niet overschreden te worden.
Famotidine 20 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)* Atazanavir C _{max} ↓21% (↓36% ↓4%)* Atazanavir C _{min} ↓19% (↓37% ↑5%)*	
Famotidine 40 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)* Atazanavir C _{max} ↓23% (↓36% ↓8%)* Atazanavir C _{min} ↓25% (↓47% ↑7%)*	
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij een verhoogde dosering van 400/100 mg eenmaal daags		
Famotidine 20 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%)* Atazanavir C _{max} ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C _{min} ↑24% (↑10% ↑39%)*	

Famotidine 40 mg tweemaal daags	Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)* Atazanavir C _{max} ↔5% (↓17% ↑8,4%)* Atazanavir C _{min} ↔1,3% (↓10% ↑15%)*	
	<p>* Indien vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags en tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg, alle als enkelvoudige dosis met voedsel. Indien vergeleken met atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg <i>zonder tenofoviridisoproxil</i>, is een additionele afname van de atazanavirconcentratie te verwachten van ongeveer 20%.</p> <p>Het interactiemechanisme is een afgenomen oplosbaarheid van atazanavir als gevolg van een toename van de pH in de maag door de H₂-blokkers.</p>	
<i>Protonpompremmers</i>		
Omeprazol 40 mg eenmaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Atazanavir (‘s ochtends): 2 uur na omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C _{max} ↓66% (↓62% ↓49%) Atazanavir C _{min} ↓65% (↓71% ↓59%)	Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir en protonpompremmers wordt niet aanbevolen. Indien de combinatie onvermijdbaar geacht wordt, wordt zorgvuldige klinische controle aanbevolen samen met een verhoging van de

<p>Omeprazol 20 mg eenmaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir (‘s ochtends): 1 uur na omeprazol Atazanavir AUC ↓30% (↓43% ↓14%)* Atazanavir C_{max} ↓31% (↓42% ↓17%)* Atazanavir C_{min} ↓31% (↓46% ↓12%)*</p> <p>* Indien vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags. De afname in AUC, C_{max}, en C_{min} werd niet verminderd indien een hogere dosering atazanavir /ritonavir (400/100 mg eenmaal daags) met een tussenpoos van 12 uur van de inname van omeprazol werd toegediend. Hoewel niet onderzocht, worden er vergelijkbare resultaten verwacht met andere protonpompremmers. Deze afname in blootstelling aan atazanavir zou een negatief effect kunnen hebben op de werkzaamheid van atazanavir. Het interactiemechanisme berust op een verlaagde oplosbaarheid van atazanavir door een hogere pH in de maag met protonpompremmers.</p>	<p>dosis atazanavir naar 400 mg met 100 mg ritonavir. Protonpompremmer-doses vergelijkbaar met omeprazol 20 mg dienen niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).</p>
<i>Antacida</i>		
<p>Antacida en geneesmiddelen die buffers bevatten</p>	<p>Verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir kunnen het gevolg zijn van een verhoogde pH in de maag indien antacida, waaronder gebufferde geneesmiddelen, worden toegediend met atazanavir.</p>	<p>Atazanavir dient te worden ingenomen 2 uur voor of 1 uur na het gebruik van antacida of gebufferde geneesmiddelen.</p>
ALFA 1-ADRENOCEPTORANTAGONIST		
<p>Alfuzosine</p>	<p>Mogelijk verhoogde alfuzosineconcentraties wat kan resulteren in hypotensie. Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of ritonavir.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van alfuzosine met atazanavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
ANTICOAGULANTIA		
<i>Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)</i>		

<p>Apixaban Rivaroxaban</p>	<p>Mogelijk verhoogde concentraties apixaban en rivaroxaban, wat kan leiden tot een hoger risico op bloeding. Het interactiemechanisme berust op remming van CYP3A4/en P-gp door atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir is een sterke remmer van zowel CYP3A4 als P-gp.</p> <p>Atazanavir is een remmer van CYP3A4. De mogelijke remming van P-gp door atazanavir is onbekend en kan niet worden uitgesloten.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van apixaban of rivaroxaban en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen</p>
<p>Dabigatran</p>	<p>Mogelijk verhoogde dabigatranconcentraties wat kan leiden tot een hoger risico op bloeding. Het interactiemechanisme is P-gp-remming.</p> <p>Ritonavir is een sterke P-gp-remmer.</p> <p>Mogelijke P-gp-remming door atazanavir is onbekend en kan niet worden uitgesloten.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van dabigatran en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen.</p>
<p>Edoxaban</p>	<p>Mogelijk verhoogde edoxabanconcentraties wat kan leiden tot een hoger risico op bloeding. Het interactiemechanisme berust op P-gp-remming door atazanavir/ritonavir.</p> <p>Ritonavir is een sterke P-gp-remmer.</p> <p>Mogelijke P-gp-remming door atazanavir is onbekend en kan niet worden uitgesloten.</p>	<p>Wees voorzichtig wanneer edoxaban wordt gebruikt met atazanavir.</p> <p>Raadpleeg rubriek 4.2 en 4.5 van de SPC van edoxaban voor de juiste doseringsaanbevelingen voor edoxaban voor gelijktijdig gebruik met P-gp-remmers.</p>
<p><i>Vitamine K-antagonisten</i></p>		
<p>Warfarine</p>	<p>Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan mogelijk warfarineconcentraties verhogen of verlagen.</p>	<p>Het wordt aanbevolen om de International Normalised Ratio (INR) zorgvuldig te controleren gedurende de behandeling met atazanavir, vooral bij start van de behandeling.</p>
<p>ANTI-EPILEPTICA</p>		

Carbamazepine	Atazanavir kan mogelijk leiden tot een toename in de plasmaspiegels van carbamazepine vanwege CYP3A4-remming. Wegens carbamazepine-inducerend effect kan een vermindering van atazanavirblootstelling niet uitgesloten worden.	Carbamazepine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met atazanavir. Monitor, indien nodig, carbamazepine-serumconcentraties en pas de dosering daarop aan. Controleer nauwkeurig de virologische respons van de patiënt.
Fenytoïne, fenobarbital	Ritonavir kan mogelijk leiden tot een afname in de plasmaspiegels van fenytoïne en/of fenobarbital vanwege CYP2C9- en CYP2C19-inductie. Wegens fenytoïne/fenobarbital-inducerend effect kan een vermindering van atazanavirblootstelling niet uitgesloten worden.	Fenobarbital en fenytoïne dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met atazanavir/ritonavir. Indien atazanavir/ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met hetzij fenytoïne hetzij fenobarbital kan mogelijk een dosisaanpassing van fenytoïne of fenobarbital nodig zijn. Controleer nauwkeurig de virologische respons van de patiënt.
Lamotrigine	Gelijktijdige toediening van lamotrigine en atazanavir/ritonavir kan mogelijk leiden tot een afname van lamotrigineplasmaconcentraties vanwege UGT1A4-inductie.	Lamotrigine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met atazanavir/ritonavir. Monitor, indien nodig, lamotrigineconcentraties en pas de dosis daarop aan.
ANTINEOPLASTICA EN IMMUNOSUPPRESSIVA		
<i>Antineoplastica</i>		
Irinotecan	Atazanavir remt UGT en interfereert mogelijk met het metabolisme van irinotecan, wat resulteert in een toegenomen toxiciteit van irinotecan.	Indien atazanavir gelijktijdig wordt toegediend met irinotecan dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op irinotecangerelateerde bijwerkingen.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus	Concentraties van deze immunosuppressiva kunnen toenemen indien deze tegelijkertijd worden toegediend met atazanavir door CYP3A4-remming.	Frequenter controle van de therapeutische concentratie van deze geneesmiddelen wordt aanbevolen totdat de plasmaspiegels gestabiliseerd zijn.
CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN		
<i>Anti-aritmica</i>		

Amiodaron, Systemisch toegediend lidocaïne, Kinidine	Concentraties van deze anti-aritmica kunnen toenemen indien deze gelijktijdig worden toegediend met atazanavir. Het interactiemechanisme tussen amiodaron of systemisch toegediend lidocaïne/atazanavir berust op CYP3A-remming. Kinidine heeft een smalle therapeutische breedte en is gecontra-indiceerd vanwege potentiële remming van CYP3A door atazanavir.	Voorzichtigheid is geboden en controles van de therapeutische concentratie zijn aanbevolen indien beschikbaar. Gelijktijdig gebruik met kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
Bepridil	Atazanavir dient niet te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn van CYP3A4 en die een smalle therapeutische breedte hebben.	Gelijktijdig gebruik met bepridil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Diltiazem 180 mg eenmaal daags (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	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%) Er werden geen significante effecten op atazanavirconcentraties waargenomen. Er was een toename in het maximum PR-interval vergeleken met atazanavir alleen. Gelijktijdig gebruik van diltiazem en atazanavir/ritonavir is niet onderzocht. Het interactiemechanisme tussen diltiazem/atazanavir berust op CYP3A4-remming.	Een initiële dosisreductie van diltiazem met 50% wordt aanbevolen, gevolgd door benodigde titratie en ECG-controle.
Verapamil	Serumconcentraties van verapamil nemen mogelijk toe door atazanavir vanwege CYP3A4-remming.	Voorzichtigheid is geboden indien verapamil tegelijkertijd wordt toegediend met atazanavir.
CORTICOSTEROÏDEN		

<p>Fluticasonpropionaat intranasaal 50 µg 4 maal daags gedurende 7 dagen (ritonavir 100 mg capsules tweemaal daags)</p>	<p>Fluticasonpropionaat plasmawaarden namen significant toe, terwijl de intrinsieke cortisolwaarden afnamen met ongeveer 86% (90% betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Grotere effecten kunnen worden verwacht indien fluticasonpropionaat wordt geïnhaled. Systemische corticosteroid-effecten waaronder het syndroom van Cushing en remming van de bijnierschors zijn gemeld bij patiënten die ritonavir kregen en fluticasonpropionaat inhaleerden dan wel intranasaal toegediend kregen; dit kan ook optreden met andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via de P450 3A-route, bijv. budesonide. De effecten van hoge systemische fluticasonblootstelling op ritonavir-plasmawaarden zijn nog onbekend. Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en deze glucocorticoiden wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroid-effecten. (zie rubriek 4.4). Een dosisreductie van het glucocorticoid, met nauwgezette controle van de lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoid dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclometason), dient te worden overwogen. Bovendien kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoiden gestaakt wordt.</p>
<p>ERECTIELE DISFUNCTIE</p>		
<p><i>PDE5-remmers</i></p>		
<p>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</p>	<p>Sildenafil, tadalafil en vardenafil worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan leiden tot verhoogde concentraties van de PDE5-remmer en een toename van PDE5-geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, visusstoornissen en priapisme. Dit interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming.</p>	<p>Patiënten dienen te worden gewaarschuwd over deze mogelijke bijwerkingen bij het gebruik van PDE5-remmers voor erectiele disfunctie in combinatie met atazanavir (zie rubriek 4.4). Zie ook PULMONALE ARTERIËLE HYPERTENSIE in deze tabel voor verdere informatie betreffende gelijktijdig gebruik van atazanavir met sildenafil.</p>
<p>PLANTAARDIGE PRODUCTEN</p>		
<p>St. Janskruid (Hypericum perforatum)</p>	<p>Van gelijktijdig gebruik van St. Janskruid en atazanavir kan verwacht worden dat dit leidt tot een significante afname in plasmawaarden van atazanavir. Dit effect kan komen door inductie van CYP3A4. Er bestaat een risico op het verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie (zie rubriek 4.3).</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van atazanavir en middelen die St. Janskruid bevatten, is gecontra-indiceerd.</p>
<p>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</p>		

<p>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimaat (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%) Ethinylestradiol C_{max} ↓16% (↓26% ↓5%) Ethinylestradiol C_{min} ↓37% (↓45% ↓29%)</p> <p>Norgestimaat AUC ↑85% (↑67% ↑105%) Norgestimaat C_{max} ↑68% (↑51% ↑88%) Norgestimaat C_{min} ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Hoewel de concentratie van ethinylestradiol was verhoogd bij gebruik van atazanavir alleen, door zowel UGT- als CYP3A4-remming door atazanavir, is het netto effect van atazanavir/ritonavir een afname van ethinylestradiolspiegels door het inducerende effect van ritonavir.</p> <p>De stijging in progestageenblootstelling kan leiden tot gerelateerde bijwerkingen (bijv. insulineresistentie, dyslipidemie, acne en 'spotting') en kan daardoor mogelijk van invloed zijn op de therapietrouw.</p>	<p>Indien een oraal anticonceptivum samen met atazanavir/ritonavir wordt gebruikt, dan wordt het aanbevolen dat het oraal anticonceptivum ten minste 30 µg ethinylestradiol bevat en dat de patiënt er op wordt gewezen het doseringsschema van het anticonceptivum strikt na te leven. Gelijktijdig gebruik van atazanavir/ritonavir en andere hormonale anticonceptiva of orale anticonceptiva die een ander progestageen dan norgestimaat bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden. Een alternatieve betrouwbare anticonceptiemethode wordt aanbevolen.</p>
<p>Ethinylestradiol 35 µg + norethindrone (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol C_{max} ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol C_{min} ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Norethindrone AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Norethindrone C_{max} ↑67% (↑42% ↑196%) Norethindrone C_{min} ↑262% (↑157% ↑409%)</p> <p>De stijging in progestageenblootstelling kan leiden tot gerelateerde bijwerkingen (bv. insulineresistentie, dyslipidemie, acne en 'spotting'), en kan daardoor mogelijk van invloed zijn op de therapietrouw.</p>	
<p>LIPIDE- MODIFICERENDE MIDDELEN</p>		
<p><i>HMG-CoA-reductaseremmers</i></p>		

Simvastatine Lovastatine	Simvastatine en lovastatine zijn voor hun metabolisme erg afhankelijk van CYP3A4 en gelijktijdige toediening met atazanavir leidt mogelijk tot hogere concentraties.	Gelijktijdig gebruik van simvastatine of lovastatine met atazanavir is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op myopathie inclusief rhabdomyolyse (zie rubriek 4.3).
Atorvastatine	Het risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kan ook verhoogd zijn met atorvastatine, hetgeen ook gemetaboliseerd wordt door CYP3A4.	Gelijktijdige toediening van atorvastatine met atazanavir wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van atorvastatine strikt noodzakelijk wordt geacht, dan dient de laagst mogelijke dosis van atorvastatine te worden toegediend onder zorgvuldige monitoring (zie rubriek 4.4).
Pravastatine Fluvastatine	Hoewel het niet is onderzocht, kan gelijktijdige toediening met proteaseremmers mogelijk resulteren in een stijging in blootstelling aan pravastatine of fluvastatine. Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door CYP3A4. Fluvastatine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2C9.	Voorzichtigheid dient te worden betracht.
<i>Andere lipidenmodificerende middelen</i>		
Lomitapide	Lomitapide is sterk afhankelijk van CYP3A4 voor metabolisme en gelijktijdige toediening met atazanavir en ritonavir leidt mogelijk tot verhoogde concentraties.	Gelijktijdige toediening van lomitapide en atazanavir met ritonavir is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk risico op duidelijk verhoogde transaminasespiegels en hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).
INHALATIE BËTA-AGONISTEN		
Salmeterol	Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan resulteren in verhoogde concentraties salmeterol en een toename van salmeterol-geassocieerde bijwerkingen. Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of ritonavir.	Gelijktijdig gebruik van salmeterol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
OPIOÏDEN		

<p>Buprenorfine, eenmaal daags, stabiele onderhoudsdosering (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Buprenorfine AUC ↑67% Buprenorfine C_{max} ↑37% Buprenorfine C_{min} ↑69%</p> <p>Norbuprenorfine AUC ↑105% Norbuprenorfine C_{max} ↑61% Norbuprenorfine C_{min} ↑101%</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4- en UGT1A1-remming. De concentratie van atazanavir (wanneer gegeven met ritonavir) werd niet significant beïnvloed.</p>	<p>Gelijktijdige toediening met atazanavir en ritonavir maakt nauwkeurige klinische controle op sedatie en cognitieve effecten noodzakelijk. Een dosisverlaging van buprenorfine kan worden overwogen.</p>
<p>Methadon, stabiele onderhoudsdosering (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Geen significante effect op de methadonconcentratie werd opgemerkt. Aangezien een lage dosering ritonavir (100 mg tweemaal daags) geen significante invloed vertoont op de methadonconcentratie wordt er geen interactie verwacht indien methadon gelijktijdig met atazanavir wordt toegediend, gebaseerd op deze gegevens.</p>	<p>Geen dosisaanpassing is nodig indien methadon gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir.</p>
<p>PULMONALE ARTERIËLE HYPERTENSIE</p>		
<p><i>PDE5-remmers</i></p>		
<p>Sildenafil</p>	<p>Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan resulteren in verhoogde concentraties van de PDE5-remmer en een toename van PDE5-remmer-geassocieerde bijwerkingen.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of ritonavir.</p>	<p>Een veilige en werkzame dosis in combinatie met atazanavir is niet vastgesteld voor sildenafil voor het gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Sildenafil voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<p>SEDATIVA</p>		
<p><i>Benzodiazepines</i></p>		

Midazolam Triazolam	Midazolam en triazolam worden extensief gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan leiden tot een grote toename van de concentratie van deze benzodiazepines. Geen geneesmiddeleninteractiestudies zijn verricht met gelijktijdige toediening van atazanavir samen met benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens van andere CYP3A4-remmers kan worden verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam significant hoger zullen zijn indien midazolam oraal wordt toegediend. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal midazolam samen met andere proteaseremmers duiden op een mogelijke 3- tot 4-voudige toename van midazolam-plasmawaarden.	Gelijktijdige toediening van atazanavir met triazolam of oraal toegediend midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), tevens is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van atazanavir en parenteraal midazolam. Indien atazanavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam dient dit te gebeuren op een intensive care afdeling (IC) of een vergelijkbare omgeving waarbij nauwkeurige klinische controle en aangewezen medische behandeling gewaarborgd zijn in het geval dat respiratoire depressie en/of geprolongeerde sedatie optreedt. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder wanneer meer dan een enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend.
--------------------------------------	---	--

Voor het geval dat met ritonavir wordt gestopt binnen het aanbevolen met atazanavir versterkte behandelingschema (zie rubriek 4.4)

Dezelfde aanbevelingen zouden gelden voor geneesmiddeleninteracties, behalve:

- dat gelijktijdige toediening niet wordt aanbevolen met tenofovir, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, protonpompremmers en buprenorfine.
- dat gelijktijdige toediening met famotidine niet is aanbevolen maar indien noodzakelijk, dient atazanavir zonder ritonavir toegediend te worden ofwel 2 uur na famotidine of 12 uur voor famotidine. De enkelvoudige dosis van famotidine dient niet meer te zijn dan 20 mg, en de totale dagelijkse dosis van famotidine dient niet meer te zijn dan 40 mg.
- de noodzaak te overwegen dat
 - gelijktijdige toediening van apixaban, dabigatran of rivaroxaban en atazanavir zonder ritonavir de concentraties apixaban, dabigatran of rivaroxaban kan beïnvloeden
 - gelijktijdige toediening van voriconazol en atazanavir zonder ritonavir atazanavirconcentraties kan beïnvloeden
 - gelijktijdige toediening van fluticason en atazanavir zonder ritonavir de fluticasonconcentraties kan verhogen, vergeleken met fluticason alleen gegeven
 - als een oraal anticonceptiemiddel wordt toegediend met atazanavir zonder ritonavir, het wordt aanbevolen dat het orale anticonceptiemiddel niet meer dan 30 µg ethinyloestradiol bevat
 - er geen dosisaanpassing van lamotrigine nodig is

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 en 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat atazanavir niet misvormend is. De resultaten van

dieronderzoek duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het gebruik van Atazanavir Krka met ritonavir tijdens de zwangerschap mag alleen overwogen worden als het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

In klinische studie AI424-182 werd atazanavir/ritonavir (300/100 mg of 400/100 mg) toegediend in combinatie met zidovudine/lamivudine bij 41 zwangere vrouwen tijdens het tweede of derde trimester. Zes van de 20 vrouwen (30%) op atazanavir/ritonavir 300/100 mg en 13 van de 21 vrouwen (62%) op atazanavir/ritonavir 400/100 mg ondervonden graad 3 of 4 hyperbilirubinemie. Er zijn geen gevallen van melkzuur-acidose waargenomen in klinische studie AI424-182.

De studie beoordeelde 40 baby's die antiretroviraal profylactisch behandeld werden (waar atazanavir geen onderdeel van was) en die negatief waren voor hiv-1-DNA op het moment van de bevalling en/of tijdens de eerste 6 maanden postpartum. Drie van de 20 baby's (15%) geboren uit vrouwen die behandeld waren met atazanavir/ritonavir 300/100 mg en vier van de 20 baby's (20%) geboren uit vrouwen die behandeld werden met atazanavir/ritonavir 400/100 mg ondervonden graad 3-4 bilirubine. Er was geen bewijs van pathologische geelzucht en zes van de 40 zuigelingen in deze studie ontvingen lichttherapie gedurende maximaal 4 dagen. Er waren geen gemelde gevallen van kernicterus bij neonaten.

Voor doseringsaanbevelingen, zie rubriek 4.2 en voor gegevens over de farmacokinetiek, zie rubriek 5.2.

Het is niet bekend of toediening van atazanavir met ritonavir aan de moeder tijdens de zwangerschap de fysiologische hyperbilirubinemie zal verergeren en zal leiden tot kernicterus bij neonaten en zuigelingen. Tijdens de prepartumperiode dient aanvullende monitoring te worden overwogen.

Borstvoeding

Atazanavir is in de moedermelk aangetroffen. In het algemeen wordt aanbevolen dat hiv-geïnfecteerde vrouwen hun zuigelingen geen borstvoeding moeten geven om overdracht van hiv te vermijden.

Vruchtbaarheid

In een niet-klinisch onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten veranderde atazanavir de bronstcyclus zonder effect op de paring of vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat duizeligheid is gemeld tijdens behandeling met behandelingschema's die atazanavir bevatten (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Atazanavir is op veiligheid onderzocht in combinatietherapie met andere antiretrovirale geneesmiddelen in gecontroleerde klinische studies bij 1.806 volwassen patiënten die eenmaal daags 400 mg atazanavir (1151 patiënten gedurende gemiddeld 52 weken en een maximumduur van 152 weken) of atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg eenmaal daags (655 patiënten gedurende gemiddeld 96 weken en een maximumduur van 108 weken) toegediend kregen.

De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij patiënten die eenmaal daags 400 mg atazanavir kregen en bij patiënten die eenmaal daags 300 mg atazanavir met 100 mg ritonavir kregen, met uitzondering van geelzucht en verhoogde totaal bilirubinespiegels die vaker bij atazanavir met ritonavir voorkwamen.

Bij patiënten die eenmaal daags atazanavir 400 mg of eenmaal daags atazanavir 300 mg met 100 mg ritonavir kregen, waren de enige bijwerkingen met elke graad van ernst die zeer vaak werden gemeld met ten minste een mogelijke relatie met regiems die atazanavir en één of meer NRTI's bevatten: misselijkheid (20%), diarree (10%) en geelzucht (13%). Bij patiënten die 300 mg atazanavir met 100 mg ritonavir kregen, was de frequentie van geelzucht 19%. In de meerderheid van de gevallen

werd geelzucht binnen enkele dagen tot enkele maanden na start van de behandeling gemeld (zie rubriek 4.4).

Tijdens postmarketing-surveillance is chronische nierziekte gemeld bij met hiv geïnfecteerde patiënten die behandeld worden met atazanavir, met of zonder ritonavir. Een grootschalige prospectieve observatiestudie heeft bij hiv-geïnfecteerde patiënten met een aanvankelijk normaal eGFR een verband aangetoond tussen een verhoogde incidentie van chronische nierziekte en cumulatieve blootstelling aan atazanavir-/ritonavir-bevattende behandeling. Dit verband werd waargenomen onafhankelijk van blootstelling aan tenofovir-disoproxil. Regelmatige controle van de nierfunctie van patiënten dient gedurende de gehele behandelingsduur te worden gehandhaafd (zie rubriek 4.4).

Tabel met een samenvatting van bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen van atazanavir is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit klinische studies en postmarketing-ervaring. De frequentie is gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	soms: overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	soms: gewicht verlaagd, gewichtstoename, anorexie, verhoogde eetlust
<i>Psychische stoornissen:</i>	soms: depressie, desoriëntatie, angst, insomnia, slaapstoornis, abnormale dromen
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	vaak: hoofdpijn soms: perifere neuropathie, syncope, amnesie, duizeligheid, somnolentie, dysgeusie
<i>Oogaandoeningen:</i>	vaak: icterus van het oog
<i>Hartaandoeningen:</i>	soms: torsades de pointes ^a zelden: QTc-interval verlengd ^a , oedeem, hartklopping
<i>Bloedvataandoeningen:</i>	soms: hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:</i>	soms: dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	vaak: braken, diarree, abdominale pijn, nausea, dyspepsie soms: pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, aftoide stomatitis, flatulentie, droge mond
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	vaak: geelzucht soms: hepatitis, cholelithiasis ^a , cholestase ^a zelden: hepatosplenomegalie, cholecystitis ^a
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	vaak: huiduitslag; soms: erythema multiforme ^{a,b} , toxische hiderupties ^{a,b} , geneesmiddelen-uitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) ^{a,b} , angio-oedeem ^a , urticaria, alopecia, pruritus; zelden: Stevens-Johnson-syndroom ^{a,b} , vesiculobulleuze huiduitslag, eczeem, vasodilatatie
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	soms: spieratrofie, artralgie, myalgie zelden: myopathie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen:</i>	soms: nefrolithiasis ^a , hematurie, proteïnurie, pollakisurie, interstitiële nefritis, chronische nieraandoening ^a ; zelden: nierpijn
<i>Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen:</i>	soms: gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	vaak: vermoeidheid soms: borstkaspijn, malaise, pyrexie, asthenie zelden: loopstoornis

^a Deze bijwerkingen werden gevonden tijdens postmarketing-surveillance, echter de frequenties werden

geschat door middel van een statistische berekening die gebaseerd is op het totale aantal patiënten dat is blootgesteld aan atazanavir in gerandomiseerde, gecontroleerde en andere beschikbare klinische studies (n=2321).

^b Zie de beschrijving van specifieke bijwerkingen voor meer informatie.

Beschrijving van specifieke bijwerkingen

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters

Gewichtstoename en een stijging van de serumlipide- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Huiduitslag en gerelateerde aandoeningen

Huiduitslag bestaat meestal uit lichte tot matig ernstige maculo-papuleuze huidrupties die optreden in de eerste 3 weken na aanvang van de behandeling met atazanavir.

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme, toxische huidrupties en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) zijn gemeld bij patiënten die atazanavir ontvingen (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumafwijkingen

De meest frequent gemelde laboratoriumafwijking bij patiënten met behandelingschema's met atazanavir en één of meer NRTI's was een verhoogd totaal bilirubine, voornamelijk aangegeven als verhoogd indirect [ongeconjugeerd] bilirubine (87% graad 1, 2, 3 of 4). Een graad 3- of graad 4- verhoging van totaal bilirubine werd gemeld bij 37% (6% graad 4). Bij voorbehandelde patiënten die behandeld werden met eenmaal daags 300 mg atazanavir met 100 mg ritonavir, met een gemiddelde duur van 95 weken, had 53% een verhoging van totaal bilirubine graad 3-4. Bij behandelingsnaïeve patiënten die behandeld werden met eenmaal daags atazanavir 300 mg met 100 mg ritonavir, met een gemiddelde duur van 96 weken, had 48% een verhoging van totaal bilirubine graad 3-4 (zie rubriek 4.4).

Andere opvallende laboratoriumafwijkingen (graad 3 of 4) gemeld in $\geq 2\%$ van de patiënten die regiems met atazanavir en één of meer NRTI's hadden, omvatten verhoogd creatininekinase (7%), verhoogd alanineaminotransferase/serumglutaminepyruvaattransaminase (ALAT/SGPT) (5%), lage neutrofielen (5%), verhoogd aspartaataminotransferase/serumglutamineoxaloacetaattransaminase (ASAT/SGOT) (3%) en verhoogd lipase (3%).

Twee procent van de patiënten behandeld met atazanavir ondervond gelijktijdig graad 3-4 ALAT/ASAT- en graad 3-4 totaal bilirubineverhogingen.

Pediatrische patiënten

In een klinische studie AI424-020 werden pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 18 jaar die het poeder voor oraal gebruik of de capsuleformulering ontvingen gemiddeld 115 weken met atazanavir behandeld. Het veiligheidsprofiel in deze studie was over het geheel genomen vergelijkbaar met dat gezien bij volwassenen. Zowel asymptomatische eerstegraads (23%) en tweedegraads (1%) atrioventriculaire blokkades werden gemeld bij pediatrische patiënten. De meest frequent gemelde laboratoriumafwijking bij pediatrische patiënten die behandeld werden met atazanavir was een verhoogd totaal bilirubine ($\geq 2,6 \times \text{ULN}$, graad 3-4), hetgeen optrad bij 45% van de

patiënten.

In klinische studies AI424-397 en AI424-451 werden pediatrie patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 11 jaar gemiddeld 80 weken met atazanavir poeder voor oraal gebruik behandeld. Er werden geen gevallen van overlijden gemeld. Het veiligheidsprofiel in deze studies was over het algemeen vergelijkbaar met dat gezien in eerdere onderzoeken bij pediatrie en volwassen patiënten. De meest frequent gemelde laboratoriumafwijkingen bij pediatrie patiënten die behandeld werden met atazanavir poeder voor oraal gebruik waren een verhoogd totaal bilirubine ($\geq 2,6 \times \text{ULN}$, graad 3-4; 16%) en verhoogd amylase (graad 3-4; 33%), over het algemeen van niet-pancreatische oorsprong. Verhoging van de ALAT-spiegel werd vaker gemeld bij pediatrie patiënten in deze studies dan bij volwassenen.

Andere speciale populaties

Patiënten met hepatitis B en/of hepatitis C co-infectie

Van de 1151 patiënten die eenmaal daags 400 mg atazanavir kregen, waren er 177 tevens geïnfecteerd met chronische hepatitis B of C. Van de 655 patiënten die eenmaal daags 300 mg atazanavir met 100 mg ritonavir kregen, waren er 97 patiënten tevens geïnfecteerd met chronische hepatitis B of C. Bij patiënten met een co-infectie is de kans dat ze op baseline verhogingen van de levertransaminases hebben groter dan bij patiënten die geen chronische virale hepatitis hebben. Bij deze patiënten werd er geen verschil in de frequentie van verhoging van het bilirubine waargenomen ten opzicht van patiënten zonder virale hepatitis. De frequentie van het optreden van hepatitis of transaminaseverhogingen door de behandeling bij patiënten met een co-infectie was vergelijkbaar tussen atazanavir en regiems met een comparator (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Ervaring met acute overdosering bij de mens met atazanavir is beperkt. Enkelvoudige doseringen tot 1.200 mg zijn ingenomen door gezonde vrijwilligers zonder symptomatisch ongunstige effecten. Bij hoge doseringen die leiden tot hoge blootstellingen aan het geneesmiddel, kunnen geelzucht als gevolg van indirecte (ongeconjugeerde) hyperbilirubinemie (zonder geassocieerde veranderingen in leverfunctietesten) of PR-intervalverlenging worden gezien (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Behandeling van een overdosis van Atazanavir Krka zou moeten bestaan uit algemeen ondersteunende maatregelen, zoals het controleren van de vitale functies en het electrocardiogram (ECG) en het observeren van de klinische toestand van de patiënt. Indien aangewezen dient niet geabsorbeerde atazanavir verwijderd te worden door overgeven of maagspoelen. Toediening van actieve kool kan ook worden gebruikt om het verwijderen van niet geabsorbeerd geneesmiddel te ondersteunen. Er is geen specifiek antidotum voor een overdosis van Atazanavir Krka. Omdat atazanavir uitgebreid wordt gemetaboliseerd door de lever en in grote mate aan eiwitten is gebonden, is het onwaarschijnlijk dat dialyse nut heeft voor significante klaring van dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC-code: J05AE08.

Werkingsmechanisme

Atazanavir is een azapeptide hiv-1 proteaseremmer (PI). De verbinding blokkeert selectief de

virusspecifieke bewerking van virale gag-pol eiwitten in hiv-1-geïnfecteerde cellen en voorkomt zo de vorming van rijpe virionen en infectie van andere cellen.

Antivirale activiteit in vitro: atazanavir vertoont anti-hiv-1- (inclusief alle geteste clades) en anti-hiv-2-activiteit in celkweken.

Resistentie

Antiretrovirale behandelingsnaïeve volwassen patiënten

In klinische studies met antiretrovirale behandelingsnaïeve patiënten behandeld met unboosted atazanavir, is de I50L substitutie, soms in combinatie met een A71V verandering, de kenmerkende resistentiesubstitutie van atazanavir. Resistentieniveaus voor atazanavir varieerden van 3,5 tot 29-voudig zonder aanwijzing voor fenotypische kruisresistentie tegen andere proteaseremmers (afgekort met PI). In klinische studies met antiretrovirale behandelingsnaïeve patiënten behandeld met boosted atazanavir, is de I50L substitutie in geen enkele patiënt opgetreden zonder baseline PI substituties. De N88S-substitutie werd zelden waargenomen bij patiënten met virologisch falen die behandeld werden met atazanavir (met of zonder ritonavir). Hoewel dit kan bijdragen aan een afgenomen gevoeligheid voor atazanavir indien het voorkomt bij andere proteasesubstituties, geeft N88S in klinische studies zelf niet altijd aanleiding tot fenotypische resistentie tegen atazanavir of heeft het geen samenhangende invloed op de klinische effectiviteit.

Tabel 3: De novo substituties in behandelingsnaïeve patiënten die falen op therapie met atazanavir + ritonavir (Studie 138, 96 weken)

Frequentie	de novo PI-substitutie (n=26) ^a
>20%	geen
10-20%	geen

^a Aantal patiënten met gepaarde genotypes geclassificeerd als virologisch falen (hiv-RNA \geq 400 kopieën/ml).

De M184I/V-substitutie komt respectievelijk voor in 5/26 atazanavir/ritonavir en 7/26 lopinavir/ritonavir virologisch gefaalde patiënten.

Met antiretrovirale therapie voorbehandelde volwassen patiënten

Bij met antiretrovirale therapie voorbehandelde patiënten in de studies 009, 043 en 045 bleken 100 isolaten van patiënten die virologisch gefaald hadden op therapie met atazanavir of atazanavir + ritonavir of atazanavir + saquinavir resistentie tegen atazanavir te hebben ontwikkeld. Van de 60 isolaten van de patiënten behandeld met atazanavir of atazanavir + ritonavir, bevatten er 18 (30%) het I50L fenotype, welke eerder beschreven werd bij behandelingsnaïeve patiënten.

Tabel 4. De novo substituties bij voorbehandelde patiënten die falen op therapie met atazanavir + ritonavir (Studie 045, 48 weken)

Frequentie	de novo PI-substitutie (n=35) ^{a,b}
>20%	M36, M46, I54, A71, V82
10-20%	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

^a Aantal patiënten met gepaarde genotypes geclassificeerd als virologisch falen (hiv-RNA \geq 400 kopieën/ml).

^b Tien patiënten hadden fenotypische resistentie tegen atazanavir + ritonavir (fold change [FC] > 5.2) op baseline. FC-gevoeligheid in celkweken in relatie tot het wildtype als referentie werd bepaald met behulp van PhenoSense™ (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA)

Geen van de de novo-substituties (zie tabel 4) was specifiek voor atazanavir en kan mogelijk het opnieuw optreden betekenen van opgebouwde resistentie tegen atazanavir + ritonavir in de Studie 045 voorbehandelde populatie.

De resistentie bij met antiretrovirale therapie voorbehandelde patiënten bestaat voornamelijk uit accumulatie van de grote en kleine resistentiemutaties, die reeds eerder zijn beschreven als zijnde betrokken bij de resistentie tegen proteaseremmers.

Klinische resultaten

Bij antiretrovirale behandelingsnaïeve volwassen patiënten

Onderzoek 138 is een internationaal gerandomiseerd, open-label, multicenter, prospectief onderzoek met antiretrovirale behandelingsnaïeve patiënten waar atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) vergeleken wordt met lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg tweemaal daags), elk in combinatie met een vaste dosis tenofovirdisoproxilfumaraat/emtricitabine (300 mg/200 mg tabletten eenmaal daags). De atazanavir/ritonavir-arm toonde vergelijkbare (niet-inferieure) antivirale effectiviteit aan vergeleken met de lopinavir/ritonavir-arm, zoals bepaald aan de hand van het aantal patiënten met hiv-RNA < 50 kopieën/ml op week 48 (tabel 5).

Analyse van data na 96 weken behandeling toonde duurzaamheid van antivirale activiteit (tabel 5).

Tabel 5: Effectiviteitsresultaten onderzoek 138^a

	atazanavir/ritonavir ^b (300 mg/100 mg eenmaal daags) n=440		lopinavir/ritonavir ^c (400 mg/100 mg tweemaal daags) n=443	
	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
hiv-RNA <50 kopieën/ml, %				
Alle patiënten ^d	78	74	76	68
Geschat verschil [95% CI] ^d	week 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] week 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocolanalyse ^e	86 (n=392 ^f)	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Geschat verschil ^e [95% CI]	week 48: -3% [-7,6%, 1,5%] week 96: 2,2% [-2,3%, 6,7%]			
hiv RNA <50 kopieën/ml, % volgens baseline karakteristiek^d				
hiv-RNA <100.000 kopieën/ml	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
≥100.000 kopieën/ml	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4-celaantal <50 cellen/mm ³	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 tot <100 cellen/mm ³	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 tot <200 cellen/mm ³	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥200 cellen/mm ³	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
hiv-RNA gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, log₁₀ kopieën/ml				
Alle patiënten	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)
CD4 gemiddelde verandering t.o.v. baseline, cellen/mm³				
Alle patiënten	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
CD4 gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, cellen/mm³ volgens baseline karakteristiek				
hiv-RNA <100.000 kopieën/ml	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
≥100.000 kopieën/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

^a Gemiddeld CD4-celaantal op baseline was 214 cellen/mm³ (variërend van 2 tot 810 cellen/mm³) en de gemiddelde plasma hiv-1 RNA-spiegel op baseline was 4,94 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 2,6 tot 5,88 log₁₀ kopieën/ml)

^b Atazanavir/RTV met tenofovirdisoproxilfumaraat/emtricitabine (vaste dosis 300 mg/200 mg tabletten eenmaal daags).

^c Lopinavir/RTV met tenofovirdisoproxilfumaraat/emtricitabine (vaste dosis 300 mg/200 mg tabletten eenmaal daags).

^d Intent-to-treat analyse, met ontbrekende waarden beschouwd als falers.

^e Per protocolanalyse: exclusie van patiënten die de studie niet voltooiden en patiënten met grote protocolafwijkingen.

^f Aantal evalueerbare patiënten.

Gegevens over het stoppen van ritonavir in het versterkte behandelingschema van atazanavir (zie ook rubriek 4.4)

Studie 136 (INDUMA)

In een open-label, gerandomiseerde, vergelijkende studie, na een 26- tot 30 weken durende inductiefase met atazanavir 300mg + ritonavir 100 mg eenmaal daags en twee NRTI's, had unboosted atazanavir 400 mg eenmaal daags en twee NRTI's tijdens een 48-weken durende onderhoudsfase (n=87) een vergelijkbare antivirale werkzaamheid vergeleken met atazanavir + ritonavir en twee NRTI's (n=85) bij hiv-geïnfecteerde patiënten met volledige suppressie van hiv-replicatie, zoals afgemeten aan het deel van de patiënten met hiv-RNA < 50 kopieën/ml: 78% van de patiënten op unboosted atazanavir en twee NRTI's vergeleken met 75% op atazanavir + ritonavir en twee NRTI's.

Elf patiënten (13%) van de unboosted atazanavir-groep en 6 (7%) van de atazanavir + ritonavir-groep hadden virologische rebound. Vier patiënten van de unboosted atazanavir-groep en 2 van de atazanavir + ritonavir-groep hadden hiv-RNA > 500 kopieën/ml gedurende de onderhoudsfase. Geen enkele patiënt van beide groepen vertoonde proteaseremmerresistentie. De M184V-substitutie van reverse transcriptase, wat resistentie voor lamivudine en emtricitabine bevestigt, werd waargenomen bij 2 patiënten van de unboosted atazanavir - en 1 patiënt van de atazanavir + ritonavir-groep.

Er waren minder behandelstopzettingen in de unboosted atazanavir-groep (1 vs. 4 patiënten in de atazanavir + ritonavir-groep). Er was minder hyperbilirubinemie en geelzucht in de unboosted atazanavir-groep vergeleken met de atazanavir + ritonavir-groep (respectievelijk 18 en 28 patiënten).

In antiretroviraal-voorbehandelde volwassen patiënten

Studie 045 is een gerandomiseerde, multicenter studie met patiënten met virologisch falen op twee of meer eerdere regiems die minimaal één PI, NRTI en NNRTI bevatten. Hierin werd atazanavir/ritonavir (300/100 mg eenmaal daags) en atazanavir/saquinavir (400/1.200 mg eenmaal daags) vergeleken met lopinavir + ritonavir (400/100 mg vaste dosiscombinatie tweemaal daags), alle in combinatie met tenofoviridisoproxil (zie rubriek 4.5 en 4.8) en één NRTI. Bij de gerandomiseerde patiënten was de gemiddelde tijd van voorafgaande antiretrovirale blootstelling 138 weken voor PI's, 281 weken voor NRTI's en 85 weken voor NNRTI's. Bij de start van de studie kreeg 34% van de patiënten een PI en 60% een NNRTI. Vijftien van de 120 (13%) patiënten in de atazanavir + ritonavir behandelingsarm en 17 van de 123 (14%) patiënten in de lopinavir + ritonavir-arm hadden vier of meer van de PI-substituties L10, M46, I54, V82, I84 en L90. Tweeëndertig procent van de patiënten in de studie had een virale stam met minder dan twee NRTI-substituties.

Het primaire eindpunt was het tijdsgemiddelde verschil in wijziging ten opzichte van baseline van hiv-RNA over 48 weken (tabel 6).

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten op week 48^a en op Week 96 (Studie 045)

Parameter	ATV/RTV ^b (300 mg/100 mg eenmaal daags) (n=120)		LPV/RTV ^c (400 mg/100 mg tweemaal daags) (n=123)		Tijdsgemiddelde verschil ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% BI ^d]	
	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
hiv-RNA gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, log₁₀ kopieën/ml						
Alle patiënten	-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 kopieën/ml, %^f (responder/evalueerbaar)						
Alle patiënten	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	nvt	nvt
hiv-RNA <50 kopieën/ml volgens specifieke baseline PI-substituties, %^{f, g} (responder/evalueerbaar)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	nvt	nvt
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	nvt	nvt
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	nvt	nvt
CD4 gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, cellen/mm³						
Alle patiënten	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	nvt	nvt

^a Gemiddelde CD4-celaantal op baseline was 337 cellen/mm³ (variërend van 14 tot 1.543 cellen/mm³) en de gemiddelde plasma hiv-1 RNA-spiegel op baseline was 4,4 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 2,6 tot 5,88 log₁₀ kopieën/ml).

^b ATV/RTV met tenofoviridisoproxilfumaraat/emtricitabine (vaste dosis 300 mg/200 mg tabletten)

eenmaal daags).

^c LPV/RTV met tenofoviridisoproxilfumaraat/emtricitabine (vaste dosis 300 mg/200 mg tabletten eenmaal daags).

^d Betrouwbaarheidsinterval.

^e Aantal evalueerbare patiënten.

^f Intent-to-treat analysis, met ontbrekende waarden beschouwd als “falers”. Responders op LPV/RTV die hun behandeling afronden voor Week 96 zijn geëxcludeerd van de Week 96 analyse. Het percentage patiënten met hiv-RNA < 400 kopieën/ml was 53% en 43% voor ATV/RTV en 54% en 46% voor LPV/RTV op respectievelijk Week 48 en 96.

^g Specifieke substituties zijn wijzigingen op posities L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84 en L90 (0-2, 3, 4 of meer) op baseline.

Nvt = niet van toepassing.

Na 48 weken behandeling waren de gemiddelde wijzigingen ten opzichte van baseline van hiv-RNA spiegels voor atazanavir + ritonavir en voor lopinavir + ritonavir gelijkwaardig (niet-inferieur). Vergelijkbare resultaten werden verkregen uit de “last observation carried forward” analysemethode (tijdsgemiddelde verschil van 0,11, 97,5% betrouwbaarheidsinterval [-0,15, 0,36]). Bij “as-treated” analyse, met exclusie van ontbrekende waarden, was het percentage patiënten met hiv-RNA < 400 kopieën/ml (< 50 kopieën/ml) in de atazanavir + ritonavir-arm en de lopinavir + ritonavir-arm respectievelijk 55% (40%) en 56% (46%).

Na 96 weken behandeling, voldeden de gemiddelde hiv-RNA veranderingen ten opzichte van baseline voor atazanavir + ritonavir en voor lopinavir + ritonavir, gebaseerd op geobserveerde gevallen, aan de criteria voor niet-inferioriteit. Vergelijkbare resultaten werden verkregen uit de “last observation carried forward” analysemethode. Bij “as-treated” analyse, met exclusie van ontbrekende waarden, was het percentage patiënten met hiv-RNA < 400 kopieën/ml (< 50 kopieën/ml) in de atazanavir + ritonavir-arm 84% (72%) en in de lopinavir + ritonavir-arm 82% (72%). Het is belangrijk op te merken dat op het moment van de 96-weeken analyse 48% van alle patiënten nog in de studie zaten.

Atazanavir + saquinavir bleken inferieur te zijn aan lopinavir + ritonavir.

Pediatrische patiënten

Beoordeling van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van atazanavir is gebaseerd op gegevens van de open-label, multicenter, klinische studie AI424-020 die uitgevoerd werd bij patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 21 jaar. In deze studie ontvingen over het geheel genomen 182 pediatrische patiënten (81 antiretroviraal-naïef en 101 antiretroviraal-voorbehandeld) eenmaal per dag atazanavir (capsule of poederformulering), met of zonder ritonavir, in combinatie met twee NRTI's.

De klinische gegevens verkregen uit deze studie zijn ontoereikend ter ondersteuning van het gebruik van atazanavir capsules (met of zonder ritonavir) bij kinderen beneden de leeftijd van 6 jaar.

Werkzaamheidsresultaten waargenomen bij 41 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar die atazanavir capsules met ritonavir ontvingen, zijn weergegeven in Tabel 7. Bij behandelingsnaïeve pediatrische patiënten was het gemiddelde CD4 celaantal op baseline 344 cellen/mm³ (variërend van 2 tot 800 cellen/mm³) en de gemiddelde plasma hiv-1 RNA-spiegel op baseline was 4,67 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 3,70 tot 5,00 log₁₀ kopieën/ml). Bij voorbehandelde pediatrische patiënten was het gemiddelde CD4 celaantal op baseline 522 cellen/mm³ (variërend van 100 tot 1.157 cellen/mm³) en de gemiddelde plasma hiv-1 RNA-spiegel op baseline was 4,09 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 3,28 tot 5,00 log₁₀ kopieën/ml).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten (pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar) in week 48 (studie AI424-020)

Parameter	Behandelingsnaïef atazanavir capsules/ritonavir (300 mg/100 mg	Voorbehandeld atazanavir capsules/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal
-----------	--	--

	eenmaal daags) n=16	daags) n=25
Hiv-RNA <50 kopieën/ml, %^a		
Alle patiënten	81 (13/16)	24 (6/25)
Hiv-RNA <400 kopieën/ml, %^a		
Alle patiënten	88 (14/16)	32 (8/25)
CD4 gemiddelde verandering t.o.v. baseline, cellen/mm³		
Alle patiënten	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)
hiv-RNA <50 kopieën/ml volgens specifieke baseline PI-substituties,^c % (responder/evalueerbaar^d)		
0-2	nvt	27 (4/15)
3	nvt	-
≥4	nvt	0 (0/3)

^a Intent-to-treat analyse, met ontbrekende waarden beschouwd als falers.

^b Aantal evalueerbare patiënten.

^c PI majeur: L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY, I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M; PI mineur: L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

^d Omvat patiënten met resistentie op baseline.

Nvt = niet van toepassing.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van atazanavir werd geëvalueerd bij gezonde volwassen vrijwilligers en hiv-patiënten; significante verschillen werden gezien tussen de twee groepen. De farmacokinetiek van atazanavir vertoont een niet-lineair karakter.

Absorptie: bij hiv-geïnfecteerde patiënten (n=33, gecombineerde onderzoeken) gaven meervoudige doseringen atazanavir 300 mg eenmaal daags en ritonavir 100 mg eenmaal daags samen met voedsel ingenomen een geometrisch gemiddelde (CV%) voor atazanavir, C_{max} van 4.466 (42%) ng/ml met een tijd tot C_{max} van ongeveer 2,5 uur. Het geometrisch gemiddelde (CV%) van atazanavir C_{min} en AUC was respectievelijk 654 (76%) ng/ml en 44.185 (51%) ng•uur/ml.

Meervoudige doseringen van atazanavir 400 mg (zonder ritonavir) eenmaal daags met voedsel bij hiv-geïnfecteerde patiënten (n=13) produceerde een geometrisch gemiddelde (CV%) voor atazanavir C_{max} van 2298 (71) ng/ml, met tijd tot C_{max} van ongeveer 2,0 uur. Het geometrische gemiddelde (CV%) van atazanavir C_{min} en AUC waren respectievelijk 120 (109) ng/ml en 14874 (91) ng•h/ml.

Effect van voedsel: gelijktijdige toediening van atazanavir en ritonavir met voedsel optimaliseert de biologische beschikbaarheid van atazanavir. Gelijktijdige toediening van een eenmalige dosis atazanavir 300 mg en 100 mg ritonavir samen met een lichte maaltijd leidde tot een toename van 33% van de AUC en een toename van 40% van zowel de C_{max} en de 24-uurs concentratie van atazanavir ten opzichte van de inname op een nuchtere maag. Gelijktijdige inname met een vetrijke maaltijd beïnvloedde de AUC van atazanavir niet ten opzichte van inname op een nuchtere maag en de C_{max} lag binnen 11% van de waarden bij een nuchtere toestand. De 24-uurs concentratie na een vetrijke maaltijd nam ongeveer toe met 33% vanwege vertraagde absorptie; de mediane T_{max} nam toe van 2,0 naar 5,0 uur. Toediening van atazanavir met ritonavir met een lichte dan wel een vetrijke maaltijd verlaagde de AUC en de C_{max} variatiecoëfficiënt van atazanavir en ritonavir met ongeveer 25% vergeleken met die bij een nuchtere toestand. Om de biologische beschikbaarheid te verhogen en de variabiliteit te minimaliseren, dient atazanavir te worden ingenomen met voedsel.

Distributie: atazanavir werd voor ongeveer 86% aan humane serumeiwitten gebonden in het concentratiegebied van 100 tot 10.000 ng/ml. Atazanavir bindt in gelijke mate aan zowel alfa-1-zuur glycoproteïne (AAG) als aan albumine (respectievelijk 89% en 86% bij 1.000 ng/ml). In een studie waarbij meervoudige doses van eenmaal daags 400 mg atazanavir met een lichte maaltijd gedurende 12 weken aan hiv-geïnfecteerde patiënten werd gegeven, werd atazanavir in de cerebrospinale vloeistof en het sperma aangetoond.

Biotransformatie: Studies bij de mens en *in vitro* studies waarbij humane levermicrosomen zijn gebruikt, hebben laten zien dat atazanavir voornamelijk wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4 isoenzym waarbij geoxygeneerde metabolieten worden gevormd, die daarna in de gal worden uitgescheiden als vrije of geconjugeerde metabolieten. Aanvullende minder belangrijke metabole routes zijn N-dealkylering en hydrolyse. Aanvullende minder belangrijke metabole routes zijn N-dealkylering en hydrolyse. Twee mindere metabolieten van atazanavir, die *in vitro* geen anti-hiv-activiteit aantoonde, zijn gedetecteerd in het plasma.

Eliminatie: na een enkelvoudige dosering van 400 mg ¹⁴C-atazanavir werd respectievelijk 79% en 13% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de feces en urine. Ongeveer 20% en 7% van de toegediende dosis werd als onveranderd geneesmiddel teruggevonden in feces en urine. De gemiddelde uitscheiding van onveranderd geneesmiddel in de urine was 7% na 2 weken 800 mg eenmaal daags. Bij hiv-geïnfecteerde volwassen patiënten (n= 33, gecombineerde onderzoeken) was de gemiddelde halfwaardetijd binnen een dosisinterval van atazanavir 12 uur bij steady-state na een dagelijkse dosis van 300 mg eenmaal daags met 100 mg ritonavir en een lichte maaltijd.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie: bij gezonde personen was de renale uitscheiding van onveranderd atazanavir ongeveer 7% van de toegediende dosis. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over atazanavir met ritonavir bij patiënten met nierinsufficiëntie. Atazanavir (zonder ritonavir) is onderzocht in volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (n=20), inclusief de patiënten die hemodialyse krijgen, bij meervoudige doses van eenmaal daags 400 mg. Alhoewel deze studie zijn beperkingen had (bijv. de ongebonden concentratie geneesmiddel is niet bestudeerd), suggereren de resultaten dat de farmacokinetische parameters van atazanavir verlaagd waren met 30% tot 50% bij patiënten die hemodialyse ondergingen ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Het mechanisme achter deze daling is onbekend (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie: atazanavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Atazanavir (zonder ritonavir) is onderzocht bij volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige leverfunctiestoornissen (14 Child-Pugh Class B en 2 Child-Pugh Class C patiënten) na een eenmalige 400 mg dosis. De gemiddelde AUC_(0-∞) was 42% hoger bij patiënten met verminderde leverfunctie dan bij gezonde proefpersonen. De gemiddelde halfwaardetijd van atazanavir bij patiënten met verminderde leverfunctie was 12,1 uur vergeleken met 6,4 uur bij gezonde proefpersonen. De effecten van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van atazanavir na een 300 mg dosis samen met ritonavir zijn niet onderzocht. Verwacht wordt dat de concentraties van atazanavir met of zonder ritonavir verhoogd zullen zijn bij patiënten met een matig ernstig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.3 en 4.4).

Leeftijd/Geslacht: een studie naar de farmacokinetiek van atazanavir is uitgevoerd bij 59 gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen (29 jongeren, 30 ouderen). Er waren geen klinisch significante farmacokinetische verschillen met betrekking tot leeftijd of geslacht.

Ras: een farmacokinetische populatieanalyse van monsters uit klinische fase II studies gaf aan dat er geen effect was met betrekking tot ras op atazanavir op de farmacokinetiek van atazanavir.

Zwangerschap:

De farmacokinetische gegevens van hiv-geïnfecteerde zwangere vrouwen die atazanavir capsules met ritonavir kregen worden weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8: Steady-State farmacokinetiek van atazanavir met ritonavir bij hiv-geïnfecteerde zwangere vrouwen die gegeten hebben

	atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg
--	---

Farmacokinetische parameter	2e trimester (n=9)	3e trimester (n=20)	postpartum ^a (n=36)
C _{max} ng/ml Geometrisch gemiddelde (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng•uur/ml Geometrisch gemiddelde (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
C _{min} ng/ml ^b Geometrisch gemiddelde (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

^a Atazanavir piekconcentraties en AUC's bleken ongeveer 26-40% hoger tijdens de postpartumperiode (4-12 weken) dan die in het verleden bij hiv-geïnfecteerde, niet-zwangere patiënten zijn waargenomen. Atazanavirplasmadalspiegels waren ongeveer 2 maal hoger tijdens de postpartumperiode vergeleken met die in het verleden bij hiv-geïnfecteerde niet-zwangere patiënten zijn waargenomen.

^b C_{min} is de concentratie 24 uur na toediening.

Pediatrische patiënten

Er is een trend richting een hogere klaring bij jongere kinderen wanneer wordt genormaliseerd voor lichaamsgewicht. Hierdoor worden grotere piek-dalratios gezien; echter bij de aanbevolen doseringen zullen de geometrisch gemiddelde atazanavirblootstellingen (C_{min}, C_{max} en AUC) bij pediatrische patiënten naar verwachting vergelijkbaar zijn met de waarden die worden gezien bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies met herhaalde dosering bij muizen, ratten en honden waren bevindingen gerelateerd aan atazanavir over het algemeen beperkt tot de lever en omvatten meestal een minimale tot lichte toename van het serumbilirubine en leverenzymen, hepatocellulaire vacuolisatie en hypertrofie alsook hepatische necrose van afzonderlijke cellen in alleen vrouwtjesmuizen. Systemische blootstellingen van muizen (mannetjes), ratten en honden aan atazanavir in doseringen die worden geassocieerd met veranderingen in de lever waren groter of gelijk aan de blootstellingen die werden gezien bij personen die eenmaal daags 400 mg kregen. Bij vrouwtjesmuizen was de blootstelling aan atazanavir bij een dosis die necrose van individuele cellen tot gevolg had 12 keer hoger dan de blootstelling bij personen die eenmaal daags 400 mg kregen. Serumcholesterol en glucose waren minimaal tot licht verhoogd in ratten, maar niet in muizen of honden.

Tijdens *in-vitro*-studies werd gekloond humaan cardiaal kaliumkanaal (hERG) met 15% geremd bij een concentratie (30 µM) atazanavir die overeenkwam met een 30-voudige vrije geneesmiddelconcentratie van de humane C_{max}. Vergelijkbare concentraties atazanavir verhoogden in een studie met vezels van Purkinje van het konijn de duur van de actiepotentiaal (ADP₉₀) met 13%. Elektrocardiografische veranderingen (sinusbradycardie, verlenging van het PR-interval, verlenging van het QT-interval en verlenging van het QRS-complex) werden slechts gezien bij een initiële 2 weken durende orale toxiciteitstudie bij honden. Hierop volgende 9 maanden durende orale toxiciteitstudies bij honden toonden geen geneesmiddelgerelateerde elektrocardiografische veranderingen. De klinische relevantie van deze niet-klinische gegevens is onbekend. Mogelijke cardiale effecten van dit middel bij mensen kunnen niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4 en 4.8). Men dient rekening te houden met mogelijke PR-verlenging in geval van overdosering (zie rubriek 4.9).

In een studie naar de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten veranderde atazanavir de oestrus zonder effecten op de paring of vruchtbaarheid. In ratten en konijnen werden bij maternaal toxische doseringen geen teratogene effecten gezien. Bij zwangere konijnen werden bij dode of stervende ongeboren konijnen macroscopische laesies van de maag en darmen gezien bij maternale doses van 2 en 4 keer de hoogste dosis toegediend in de definitieve embryo-ontwikkelingsstudie. Bij de beoordeling van pre- en postnatale ontwikkeling in ratten, veroorzaakte atazanavir een voorbijgaande afname in lichaamsgewicht van de nakomelingen bij een maternaal toxische dosering. Systemische blootstelling aan atazanavir in doseringen die resulteerden in

maternale toxiciteit was ten minste gelijk aan of iets groter dan die waargenomen in personen, aan wie eenmaal daags 400 mg was gegeven.

Atazanavir was negatief in een Ames-test voor reversibele mutaties, maar induceerde *in vitro* chromosomale afwijkingen in zowel de afwezigheid als aanwezigheid van metabole activatie. In *in-vivo*-studies bij ratten induceerde atazanavir geen micronuclei in het beenmerg, DNA-schade in het duodenum (comet-bepaling), of ongepland DNA-herstel in de lever, bij plasma- en weefselconcentraties die hoger waren dan die *in vitro* clastogeen waren.

Studies naar de lange-termijn carcinogene effecten van atazanavir in muizen en ratten lieten slechts bij vrouwtjesmuizen een verhoogde incidentie van benigne leveradenomen zien. De verhoogde incidentie van benigne leveradenomen in vrouwtjesmuizen was waarschijnlijk secundair aan cytotoxische leververanderingen, zich manifesterend als single-cell necrose en wordt beschouwd als niet relevant voor mensen bij de bedoelde therapeutische blootstellingen. Er waren geen tumorigene bevindingen in mannelijke muizen of in ratten.

Atazanavir vergrootte in een *in-vitro*-studie naar oculaire irritatie de troebeling van de corneae van runderen. Hiermee is aangetoond dat direct contact met het oog irriterend voor het oog kan zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

lactosemonohydraat
crospovidon (type A)
magnesiumstearaat

Capsule-omhulsel van Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

Lichaam:

titaniumdioxide (E171)
gelatine

Dop:

titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
gelatine

inkt:

schellak
zwart ijzeroxide (E172)
kaliumhydroxide

Capsule-omhulsel van Atazanavir Krka 200 mg harde capsules

Lichaam:

titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
gelatine

Dop:

titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
gelatine

inkt:

schellak
zwart ijzeroxide (E172)
kaliumhydroxide

Capsule-omhulsel van Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

Lichaam:

titaniumdioxide (E171)
gelatine

Dop:

titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
zwart ijzeroxide (E172)
gelatine

inkt:

schellak
titaniumdioxide (E171)
kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Atazanavir Krka 150 mg en 200 mg harde capsules

HDPE tabletcontainer met kindveilige, tamper evident sluiting van PP met droogmiddel: 60 harde capsules, in een doos.

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

HDPE tabletcontainer met kindveilige, tamper evident sluiting van PP met droogmiddel: 30 harde capsules en 90 (3 x 30) harde capsules, in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

150 mg harde capsules:

60 harde capsules: EU/1/19/1353/001

200 mg harde capsules:

60 harde capsules: EU/1/19/1353/002

300 mg harde capsules:

30 harde capsules: EU/1/19/1353/003

90 (3 x 30) harde capsules: EU/1/19/1353/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 Maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenië

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

atazanavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Capsules moeten heel worden doorgeslikt.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1353/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Atazanavir Krka 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
ETIKET VOOR DE TABLETCONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

atazanavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Capsules moeten heel worden doorgeslikt.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1353/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 200 mg harde capsules

atazanavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Capsules moeten heel worden doorgeslikt.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1353/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Atazanavir Krka 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
ETIKET VOOR DE TABLETCONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 200 mg harde capsules

atazanavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

60 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Capsules moeten heel worden doorgeslikt.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1353/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

atazanavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

30 harde capsules

90 (3 x 30) harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Capsules moeten heel worden doorgeslikt.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1353/003 30 harde capsules
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Atazanavir Krka 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:
ETIKET VOOR DE TABLETCONTAINER**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

atazanavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactosemonohydraat.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Capsules moeten heel worden doorgeslikt.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Datum van opening: _____

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1353/003 30 harde capsules
EU/1/19/1353/004 90 (3 x 30) harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

Atazanavir Krka 200 mg harde capsules

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

atazanavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Atazanavir Krka en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Atazanavir Krka en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Atazanavir Krka is een antiviraal (of antiretroviraal) geneesmiddel. Het behoort tot de groep van geneesmiddelen die *proteaseremmers* worden genoemd. Deze geneesmiddelen houden een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) onder controle door het blokkeren van een eiwit dat hiv nodig heeft om zich te vermenigvuldigen. Ze werken door de hoeveelheid hiv in uw lichaam te verlagen, waardoor uw immuunsysteem weer wordt versterkt. Op deze manier wordt door Atazanavir Krka het risico op de ontwikkeling van hiv-gerelateerde ziekten verlaagd.

Atazanavir Krka capsules kunnen worden gebruikt door volwassenen en kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder. Uw arts heeft Atazanavir Krka aan u voorgeschreven omdat u geïnfecteerd bent met het hiv en dit kan het zogenaamde 'Acquired ImmunoDeficiency'-syndroom (aids) veroorzaken. Atazanavir Krka wordt normaliter voorgeschreven in combinatie met andere anti-hiv-geneesmiddelen. Uw arts zal samen met u bepalen welke combinatie van deze geneesmiddelen met Atazanavir Krka het beste voor u is.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft matig ernstige tot ernstige leverproblemen.** Uw arts zal dan bepalen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij besluit of u Atazanavir Krka kan gebruiken.
- **U gebruikt een van de onderstaande geneesmiddelen:** zie ook *Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?*
 - rifampicine (een antibioticum voor de behandeling van tuberculose).
 - astemizol of terfenadine (algemeen gebruikt om allergische symptomen te bestrijden; deze geneesmiddelen kunnen beschikbaar zijn zonder recept); cisapride (ter behandeling van maagreflux, soms zuurbranden genoemd); pimozide (voor de behandeling van schizofrenie); kinidine of bepridil (voor correctie van het hartritme); ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine, methylergonovine (voor de behandeling van

- hoofdpijn); en alfuzosine (voor de behandeling van een vergrote prostaat).
- quetiapine (gebruikt ter behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressieve stoornis); lurasidon (gebruikt ter behandeling van schizofrenie)
- geneesmiddelen die St. Janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat) bevatten.
- triazolam en oraal (via de mond in te nemen) midazolam (ter bevordering van de nachtrust en/of ter vermindering van angst).
- lomitapide, simvastatine en lovastatine (cholesterolverlagers).
- geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses en de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir en de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen)

Gebruik sildenafil niet met Atazanavir Krka wanneer sildenafil wordt gebruikt voor de behandeling van verhoogde bloeddruk in de longslagaders (pulmonale arteriële hypertensie). Sildenafil wordt ook gebruikt als behandeling van erectiele disfunctie. Vertel het uw arts als u sildenafil gebruikt voor de behandeling van erectiele disfunctie.

Informeer uw arts direct indien één van deze bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Atazanavir Krka geeft geen genezing van de hiv-infectie. De ontwikkeling van infecties en andere ziekten als gevolg van de hiv-infectie kan doorgaan. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Bepaalde personen zullen tijdens de behandeling met Atazanavir Krka speciale zorg nodig hebben. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt en vertel het uw arts als:

- u hepatitis B of C heeft
- u tekenen of verschijnselen ontwikkelt van galstenen (pijn aan de rechterzijde van uw buik)
- u hemofilie-A of -B heeft
- u hemodialyse nodig heeft.

Atazanavir Krka kan invloed hebben op hoe goed uw nieren werken.

Er zijn meldingen gemaakt van nierstenen bij patiënten die atazanavir gebruiken. Indien u tekenen of symptomen krijgt van nierstenen (pijn aan uw zijde, bloed in de urine, pijn tijdens het plassen), licht dan onmiddellijk uw arts in.

Bij sommige patiënten met voortgeschreden hiv-infectie (aids) die al eens opportunistische infecties hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door eerdere infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is zich teweer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties, kunnen ook auto-immuunziekten (een aandoening die ontstaat wanneer het immuunsysteem gezond lichaamweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan voor de vereiste behandeling onmiddellijk contact op met uw arts.

Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde

bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Tekenen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Hyperbilirubinemie (een verhoging van de hoeveelheid bilirubine in het bloed) komt voor bij patiënten die atazanavir krijgen. De symptomen kunnen een lichte geelkleuring van de huid of ogen zijn. Indien u enkele van deze symptomen opmerkt, licht dan uw arts in.

Ernstige huiduitslag, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom, is gemeld bij patiënten die atazanavir gebruiken. Als u last krijgt van huiduitslag moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Indien u een verandering in uw hartslag bemerkt (verandering van hartritme), licht dan uw arts in. Bij kinderen die Atazanavir Krka krijgen, moet mogelijk het hart gecontroleerd worden. De arts van uw kind zal hierover beslissen.

Kinderen

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 maanden en met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg. Het gebruik van Atazanavir Krka bij kinderen jonger dan 3 maanden en met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg is niet onderzocht vanwege het risico op ernstige complicaties.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

U mag Atazanavir Krka niet gebruiken als u bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt. Deze staan beschreven onder 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' aan het begin van rubriek 2.

Er zijn nog andere geneesmiddelen die u niet samen met Atazanavir Krka mag gebruiken. Gebruikt u naast Atazanavir Krka nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel het dan uw arts. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is met name belangrijk als het om één van deze gaat:

- andere geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie (bijv. indinavir, nevirapine en efavirenz)
- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (gebruikt om hepatitis C te behandelen)
- sildenafil, vardenafil of tadalafil (wordt bij mannen gebruikt om impotentie (erectiestoornis) te behandelen)
- als u een anticonceptiepil ("**de Pil**") om zwangerschap te voorkomen gebruikt samen met Atazanavir Krka, dan dient u deze precies volgens de aanwijzingen van uw arts in te nemen en geen enkele dosis over te slaan
- elk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met maagzuur (bijv. antacida, in te nemen 1 uur voordat u Atazanavir Krka inneemt of 2 uur nadat u Atazanavir Krka inneemt, H₂-blokkers zoals famotidine en protonpompremmers zoals omeprazol)
- geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, de hartslag te vertragen of om het hartritme te corrigeren (amiodaron, diltiazem, systemische lidocaïne, verapamil)
- atorvastatine, pravastatine en fluvastatine (cholesterolverlagers)
- salmeterol (gebruikt bij de behandeling van astma)
- ciclosporine, tacrolimus en sirolimus (geneesmiddelen om de lichaamsafweer te onderdrukken)
- bepaalde antibiotica (rifabutine, claritromycine)
- ketoconazol, itraconazol en voriconazol (geneesmiddelen tegen schimmels)
- apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, en warfarine (anticoagulantias, gebruikt tegen bloedstolling)
- carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, lamotrigine (middelen tegen epilepsie (anti-epileptica))
- irinotecan (gebruikt voor de behandeling van kanker)
- kalmeringsmiddelen (b.v. midazolam toegediend via injectie)
- buprenorfine (gebruikt bij de behandeling van afhankelijkheid van opiaten en bij pijn).

Sommige geneesmiddelen kunnen mogelijk een wisselwerking geven met ritonavir, een geneesmiddel dat in combinatie met Atazanavir Krka wordt ingenomen. Het is belangrijk om het uw arts te melden als u fluticason of budesonide gebruikt (middelen die via de neus of via inhalatie worden gebruikt om symptomen van allergie en astma te behandelen).

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Het is belangrijk dat u Atazanavir Krka met voedsel (een maaltijd of een stevige hap tussendoor) inneemt, dit verbetert de opname van het geneesmiddel door het lichaam.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden, of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Atazanavir, de werkzame stof in Atazanavir Krka, wordt in de moedermelk uitgescheiden. Patiënten moeten geen borstvoeding geven als zij Atazanavir Krka gebruiken. Het wordt aanbevolen dat vrouwen die met hiv zijn geïnfecteerd geen borstvoeding geven, omdat het virus overgedragen kan worden via de moedermelk.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig of licht in het hoofd voelt, rijd dan niet en gebruik geen machines en neem direct contact met uw arts.

Atazanavir Krka bevat lactosemonohydraat

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers (bijv. lactose) niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Op deze manier kunt u er zeker van zijn dat het geneesmiddel maximaal effectief is en u vermindert de kans dat het virus resistent wordt tegen het geneesmiddel.

De aanbevolen Atazanavir Krka capsules dosering voor volwassenen is eenmaal daags 300 mg samen met eenmaal daags 100 mg ritonavir en voedsel. Atazanavir wordt voorgeschreven in combinatie met andere anti-hiv geneesmiddelen. Uw arts kan de dosering van Atazanavir Krka aanpassen op basis van uw anti-hiv-behandeling.

Bij kinderen (in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar) zal de arts van uw kind beslissen over de juiste dosering gebaseerd op het gewicht van uw kind. De dosis van Atazanavir Krka capsules bij kinderen wordt berekend op basis van lichaamsgewicht en wordt eenmaal daags ingenomen samen met voedsel en 100 mg ritonavir zoals hieronder weergegeven:

Lichaamsgewicht (kg)	Atazanavir Krka dosis eenmaal daags (mg)	ritonavir dosis* eenmaal daags (mg)
15 tot minder dan 35	200	100
ten minste 35	300	100

*Ritonavir capsules, tabletten of drank kunnen worden gebruikt.

Andere formuleringen van dit geneesmiddel kunnen beschikbaar zijn voor kinderen van ten minste 3 maanden en met een lichaamsgewicht van ten minste 5kg (zie relevante Samenvatting van de productkenmerken van alternatieve vormen). Het wordt aangemoedigd van andere formuleringen over te stappen op capsules zodra patiënten consequent in staat zijn de capsules door te slikken.

Neem Atazanavir Krka capsules met voedsel in (een maaltijd of een stevige hap tussendoor). Slik de capsules als geheel door. **Open de capsules niet.**

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Gele verkleuring van de huid en/of ogen (geelzucht) en een onregelmatige hartslag (QTc-intervalverlenging) kunnen optreden als u of uw kind te veel Atazanavir Krka inneemt.

Als u per ongeluk meer Atazanavir Krka capsules inneemt dan uw arts heeft voorgeschreven, dient u direct contact op te nemen met uw hiv-arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis, om advies te vragen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neemt u de gemiste dosis zo snel mogelijk in samen met wat voedsel. Neem de volgende dosis van het schema op het normale vastgestelde tijdstip in. Als het bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de gemiste dosis niet in. Wacht en neem de volgende dosis op het normale vaste tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met de inname van Atazanavir Krka voordat u heeft overlegd met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Bij het behandelen van een hiv-infectie is het niet altijd gemakkelijk om te herkennen welke bijwerkingen worden veroorzaakt door Atazanavir Krka, door andere geneesmiddelen die u gebruikt of door de hiv-infectie zelf. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u iets ongewoons aan uw gezondheidstoestand opmerkt.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipide- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijlen in het geval van een stijging van de serumlipidewaarden soms door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- Huiduitslag, jeuk die soms hevig kan zijn is gemeld. De uitslag verdwijnt gewoonlijk binnen 2 weken zonder verandering van uw atazanavirbehandeling. Hevige uitslag kan zich samen met andere verschijnselen ontwikkelen, wat ernstig kan zijn. Stop met het gebruiken van Atazanavir Krka en vertel het uw arts onmiddellijk als u hevige uitslag of uitslag met griepachtige verschijnselen, blaren, koorts, zweertjes in de mond, spier- of gewrichtspijn, zwelling in het gezicht, ontsteking van het oog die roodheid veroorzaakt (conjunctivitis), pijnlijke, warme of rode knobbeltjes (nodules) krijgt.
- Geelverkleuring van uw huid of oogwit, veroorzaakt door een verhoogde concentratie van bilirubine in uw bloed is vaak gemeld. Deze bijwerking is gewoonlijk niet gevaarlijk bij volwassenen en kinderen ouder dan 3 maanden, maar het zou een verschijnsel kunnen zijn van een ernstig probleem. Vertel het uw arts onmiddellijk als uw huid of oogwit geel kleurt.
- Veranderingen in de manier waarop uw hart klopt (hartritmestoornis) kan soms voorkomen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u duizelig of licht in het hoofd wordt of als u plotseling flauwvalt. Dit zouden verschijnselen van een ernstig hartprobleem kunnen zijn.
- Leverproblemen kunnen soms voorkomen. Uw arts zou bloedtesten moeten afnemen voordat u begint met Atazanavir Krka en tijdens de behandeling. Als u leverproblemen heeft, zoals hepatitis B- of C- infectie, kunt u verergering van uw leverproblemen ervaren. Vertel het uw arts onmiddellijk als u donkere (thee-kleurige) urine, jeuk, vergeling van uw huid of oogwit, pijn rond de maag, bleke ontlasting of misselijkheid krijgt.
- Galblaasproblemen kunnen soms voorkomen bij mensen die atazanavir gebruiken. Verschijnselen van galblaasproblemen kunnen bestaan uit pijn aan de rechter- of het middendeel van het bovenste gedeelte rond de maag, misselijkheid, braken, koorts of vergeling van uw huid of oogwit.
- Atazanavir Krka kan invloed hebben op hoe goed uw nieren werken.

- Nierstenen komen soms voor bij mensen die atazanavir gebruiken. Vertel het uw arts onmiddellijk als u verschijnselen van nierstenen krijgt wat kan bestaan uit pijn aan de onderkant van uw rug of rond de onderkant van uw maag, bloed in uw urine of pijn wanneer u plast.

Andere bijwerkingen die door patiënten zijn gemeld die behandeld werden met atazanavir:

Vaak (kan bij 1 tot 10 van de gebruikers optreden):

- hoofdpijn
- braken, diarree, buikpijn (hinderende maagpijn), misselijkheid, dyspepsie (spijsverteringsstoornis)
- moeheid (extreme vermoeidheid)

Soms (kan bij 1 tot 100 van de gebruikers optreden):

- perifere neurologische symptomen (gevoelloosheid, zwakte, tintelingen of pijn in de armen en benen)
- overgevoeligheid (allergische reactie)
- asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakheid)
- gewichtsafname, gewichtstoename, anorexie (gebrek aan eetlust), toegenomen eetlust
- depressie, angst, slaapstoornissen
- desoriëntatie, amnesie (geheugenverlies), duizeligheid, slaperigheid, abnormale dromen
- syncope (flauwvallen), hypertensie (verhoogde bloeddruk)
- dyspnoe (kortademigheid)
- pancreatitis (ontsteking van de alveesklier), gastritis (maagontsteking), afteuze stomatitis (pijnlijke zweertjes in de mond, slijmvliesverwondingen), dysgeusie (stoornis in de smaakgevoelingsverandering), flatulentie (winderigheid), droge mond, opzwellen van de buik
- angio-oedeem (ernstige zwelling van de huid en andere weefsels, meestal lippen en ogen)
- alopecia (ongewoon haarverlies of uitdunning), pruritus (jeuk)
- spieratrofie (vermindering van spierweefsel), artralgie (gewrichtspijn), myalgie (pijnlijke spieren)
- interstitiële nefritis (ontsteking van de nieren), hematurie (bloed in de urine), proteïnurie (overmaat aan eiwit in de urine), pollakisurie (vaker moeten plassen)
- gynaecomastie (borstvergroting bij mannen)
- pijn op de borst, malaise (algemeen gevoel van onwelbevinden), koorts
- slapeloosheid (moeilijk slapen)

Zelden (kan bij 1 tot 1.000 van de gebruikers optreden):

- verstoorde loop (abnormale manier van lopen)
- oedeem (vochtophoping)
- hepatosplenomegalie (vergroting van de lever en milt)
- myopathie (pijnlijke spieren, gevoeligheid of zwakte van de spieren, niet veroorzaakt door inspanning)
- nierpijn

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Houdbaarheid na opening is 2 maanden, bewaard beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is atazanavir.
Atazanavir Krka 150 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat).
Atazanavir Krka 200 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat).
Atazanavir Krka 300 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Capsule-inhoud: lactosemonohydraat, crospovidon (type A) en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Atazanavir Krka bevat lactosemonohydraat”.

Capsule-omhulsel van Atazanavir Krka 150 mg harde capsules:

Lichaam: titaniumdioxide (E171) en gelatine

Dop: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), gelatine en inkt (schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide)

Capsule-omhulsel van Atazanavir Krka 200 mg harde capsules:

Lichaam: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), gelatine

Dop: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), gelatine en inkt (schellak, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide)

Capsule-omhulsel van Atazanavir Krka 300 mg harde capsules:

Lichaam: titaniumdioxide (E171) en gelatine

Dop: titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), gelatine en inkt (schellak, titaniumdioxide (E171), kaliumhydroxide)

Hoe ziet Atazanavir Krka eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Atazanavir Krka 150 mg harde capsules

Harde gelatinecapsule (capsule), maatnr. 1. Het lichaam van de capsule is wit of bijna wit van kleur, de dop van de capsule is bruin-oranje van kleur. De capsuledop is bedrukt met zwarte markering A150. De inhoud van de capsule is geelachtig-wit tot geel-wit poeder.

Atazanavir Krka 200 mg harde capsules

Harde gelatinecapsule (capsule), maatnr. 0. Het lichaam en de dop van de capsule zijn bruin-oranje van kleur. De capsuledop is bedrukt met zwarte markering A200. De inhoud van de capsule is geelachtig-wit tot geel-wit poeder.

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules

Harde gelatinecapsule (capsule), maatnr. 00. Het lichaam van de capsule is wit of bijna wit van kleur, de dop van de capsule is donkerbruin van kleur. De capsuledop is bedrukt met witte markering A300. De inhoud van de capsule is geelachtig-wit tot geel-wit poeder.

Atazanavir Krka 150 mg en 200 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 60 harde capsules, in een doos.

Atazanavir Krka 300 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 30 harde capsules of 90

(3 x 30) harde capsules, in een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

Fabrikanten

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

Consilient Health Limited
Tel: + 353 (0)1 2057760

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>