

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules  
Atazanavir Mylan 200 mg, harde capsules  
Atazanavir Mylan 300 mg, harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### 150 mg capsules

Elke capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat).

### 200 mg capsules

Elke capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat).

### 300 mg capsules

Elke capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat).

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

#### 150 mg capsules

Elke capsule bevat 84 mg lactosemonohydraat.

#### 200 mg capsules

Elke capsule bevat 112 mg lactosemonohydraat.

#### 300 mg capsules

Elke capsule bevat 168 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

### 150 mg capsules

Atazanavir Mylan 150 mg capsules zijn groen –blauwe met blauwe ondoorzichtige gelatine capsules met een harde omhulling gevuld met een witte tot lichtgeel poeder en ongeveer 19,3 mm in lengte. De capsules zijn in de lengteas bedrukt met “MYLAN” boven “AR150” in zwarte inkt op zowel de cap als de romp.

### 200 mg capsules

Atazanavir Mylan 200 mg capsules zijn blauwe met groen –blauwe ondoorzichtige gelatine capsules met een harde omhulling gevuld met een witte tot lichtgeel poeder en ongeveer -21,4 mm in lengte. De capsules zijn in de lengteas bedrukt met “MYLAN” boven “AR200” in zwarte inkt op zowel de cap als de romp.

### 300 mg capsules

Atazanavir Mylan 300 mg capsules zijn rode met groen –blauwe ondoorzichtige gelatine capsules met een harde omhulling gevuld met een witte tot lichtgeel poeder en ongeveer 23,5 mm in lengte. De capsules zijn in de lengteas bedrukt met “MYLAN” boven “AR300” in zwarte inkt op zowel de cap als de romp.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Atazanavir Mylan, gelijktijdig toegediend met lage doseringen ritonavir, is geïndiceerd voor gebruik bij hiv-1 geïnfecteerde volwassenen en pediatrie 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 ( $\geq 4$  PI mutaties).

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden ingesteld door een arts met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

#### Dosering

##### *Volwassenen*

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

*Pediatrie 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 pediatrie patiënten is gebaseerd op lichaamsgewicht zoals weergegeven in Tabel 1 en dient de aanbevolen dosering bij volwassenen niet te overschrijden. Atazanavir Mylan capsules dienen met ritonavir te worden gebruikt en moeten met voedsel worden ingenomen.

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

Lichaamsgewicht (kg)	Atazanavir Mylan eenmaal daags dosis	ritonavir eenmaal daags dosis <sup>a</sup>
----------------------	--------------------------------------	--

15 tot minder dan 35	200 mg	100 mg
ten minste 35	300 mg	100 mg

<sup>a</sup> Ritonavir capsules, tabletten of orale oplossing.

*Pediatrische patiënten (ten minste 3 maanden oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 5 kg):*  
 Andere formuleringen van dit geneesmiddel kunnen beschikbaar zijn voor pediatrie patiënten van ten minste 3 maanden oud en met een lichaamsgewicht van ten minste 5 kg (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van alternatieve formuleringen). 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 relevante Samenvatting van de productkenmerken).

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

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

#### *Leverfunctiestoornis*

Atazanavir met ritonavir is niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Atazanavir Mylan met ritonavir dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Atazanavir Mylan met ritonavir dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 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 gehandhaafd kunnen blijven bij patiënten met een milde leverfunctiestoornis, in een dosis van 400 mg en bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis, met een dosis verlaagd naar 300 mg eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2). Unboosted atazanavir mag niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

### Zwangerschap en post partum

#### *Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap*

Atazanavir 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 in 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 400 mg met 100 mg ritonavir en TDM overwogen worden (zie rubrieken 4.6 en 5.2).
- Het wordt niet aanbevolen om atazanavir 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 post partumperiode*

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)*

Dit middel 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 één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Atazanavir Mylan is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Atazanavir Mylan met ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige 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, pimoziide, kinidine, bepridil, triazolam, oraal toegediend midazolam (waarschuwing voor parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5) en ergot alkaloiden; met name ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen) (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 ritonavir doses 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).

#### 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 rubrieken 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 leverfunctie abnormaliteiten 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 Mylan wordt niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

##### *QT -verlenging*

Dosisgerelateerde asymptomatische 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 atrioventriculair of complexe bundeltakblokkade), dient Atazanavir Mylan 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 Mylan wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen die het QT interval kunnen verlengen en/of bij patiënten met bestaande risicofactoren (bradycardie, lang congenitaal QT, elektrolytverstoringen (zie rubrieken 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. Hemofilie patiënten moeten daarom attent gemaakt worden op de mogelijkheid van toegenomen bloeding.

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- 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-geconjugeerd) 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 Mylan 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 versterkt met ritonavir, voor optimale farmacologische parameters en virologische suppressie.

Het stoppen met ritonavir in het versterkte behandelingschema van atazanavir 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 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 dat 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 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.

### Cholelithiasis

Cholelithiasis 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 cholelithiasis optreden, kan worden overwogen om de behandeling tijdelijk te onderbreken of het gebruik te staken.

### Chronische nierziekte

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 tenofoviridisoproxil. Regelmatige controle van de nierfunctie van patiënten dient gedurende de gehele behandelingsduur te worden gehandhaafd (zie rubriek 4.8).

### Nefrolithiasie

Nefrolithiasie 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 nefrolithiasie in verband gebracht met acuut nierfalen of nierinsufficiëntie. Indien er tekenen of symptomen van nefrolithiasie 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 immuundeficiëntie 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 corticosteroiden, 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 matige 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 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, ontwikkelt dan mag de behandeling met atazanavir niet opnieuw worden gestart.

#### Interacties met andere geneesmiddelen

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

Gelijktijdig gebruik van Atazanavir Mylan met nevirapine of efavirenz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdig gebruik van Atazanavir Mylan met een NNRTI noodzakelijk is, kan een dosisverhoging van zowel Atazanavir Mylan 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 Mylan met ritonavir en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 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 Mylan gebruiken. Bij gelijktijdig gebruik van Atazanavir Mylan 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 Mylan 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 Mylan/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 Mylan kan resulteren in een toename van cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol. Gelijktijdig gebruik van salmeterol en Atazanavir Mylan 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 Mylan en protonpompremmers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van Atazanavir Mylan met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, is nauwkeurige klinische controle aanbevolen samen met een verhoging van de dosering atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; doseringen van protonpompremmers, overeenkomend met omeprazol 20 mg, dienen niet te worden overschreden.

Gelijktijdig gebruik van atazanavir 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 Mylan 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 aangeboren problemen van galactose intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Wanneer atazanavir en ritonavir gelijktijdig worden toegediend, kan het metabolische geneesmiddelinteractieprofiel van ritonavir overheersen omdat ritonavir een krachtigere CYP3A4 remmer is dan atazanavir. De Samenvatting van de Product kenmerken van ritonavir dient voor de start van de behandeling met Atazanavir Mylan en ritonavir te worden geraadpleegd.

Atazanavir wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4. Het remt CYP3A4. Daarom is Atazanavir Mylan 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 en ergotalkaloïden, met name ergotamine en dihydroergotamine (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van atazanavir met geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen), 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).

### 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 atazanavir regime 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 Mylan en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C</b>		
<b>Grazoprevir 200 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Atazanavir AUC ↑43% (↑30% ↑57%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑23% (↑13% ↑134%)  Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir C <sub>max</sub> : ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir C <sub>min</sub> : ↑1064% (↑696% ↑1602%)  De concentratie van grazoprevir was beduidend verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir/ritonavir.	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).
<b>Elbasvir 50 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Atazanavir AUC ↑7% (↑2% ↑17%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↑15% (↑2% ↑29%)  Elbasvir AUC: ↑376% (↑307% ↑456%) Elbasvir C <sub>max</sub> : ↑315% (↑246% ↑397%) Elbasvir C <sub>min</sub> : ↑545% (↑451% ↑654%)  De concentratie van elbasvir was verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir/ritonavir.	
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</b>		
<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><b>Ritonavir 100 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags) Onderzoek verricht bij hiv-geïnfecteerde patiënten.</p>	<p>Atazanavir AUC: ↑250% (↑144% ↑403%)* Atazanavir C<sub>max</sub>: ↑120% (↑56% ↑211%)* Atazanavir C<sub>min</sub>: ↑713% (↑359% ↑1339%)* * 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 atazanavir farmacokinetiek.</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir wordt geassocieerd met indirecte ongeconjugeerde hyperbilirubinemie door inhibitie 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><b>Lamivudine 150 mg tweemaal daags + zidovudine 300 mg tweemaal daags</b> (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 met deze geneesmiddelen en atazanavir niet verwacht dat dit de blootstelling aan de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen significant zal veranderen.</p>
<p><b>Abacavir</b></p>	<p>Het wordt niet verwacht dat gelijktijdige toediening abacavir en atazanavir zal leiden tot een significante verandering in de blootstelling aan abacavir.</p>	

<p><b>Didanosine (gebufferde tabletten) 200 mg/stavudine 40 mg, beide enkelvoudige dosis</b> (atazanavir 400 mg enkelvoudige dosis)</p>	<p>Aatazanavir, gelijktijdige toediening met ddI+d4T (nuchter) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, toegediend 1 uur na ddI+d4T (nuchter) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavir concentraties 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.</p> <p>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 zijn ingenomen. Het wordt niet verwacht dat gelijktijdig gebruik van stavudine met atazanavir de blootstelling aan stavudine significant zal beïnvloeden.</p>
<p><b>Didanosine (maagsapresistente capsules) 400 mg enkelvoudige dosis</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Didanosine (met voedsel) Didanosine AUC ↓34% (↓41% ↓27%) Didanosine C<sub>max</sub> ↓38% (↓48% ↓26%) Didanosine C<sub>min</sub> ↑25% (↓8% ↑69%) Geen significante effecten op de atazanavir concentraties werden waargenomen bij gelijktijdige toediening met maagsapresistent didanosine, echter bij inname met voedsel nam de didanosineconcentratie af.</p>	

<p><b>Tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags</b> (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<sub>max</sub> ↓16% (↓30% ↔0%) * Atazanavir C<sub>min</sub> ↓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><b>Tenofoviridisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags</b> (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%)</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumaraat C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%)</p> <p>Tenofoviridisoproxilfumaraat C<sub>min</sub> ↑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><b>Efavirenz 600 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir (het middaguur): allemaal ingenomen met voedsel</p> <p>Atazanavir AUC ↔0%(↓9% ↑10%)*</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17%(↑8% ↑27%)*</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓42%(↓51% ↓31%)*</p>	<p>Gelijktijdige toediening van efavirenz en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>

<p><b>Efavirenz 600 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 200 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir ('s avonds): allemaal ingenomen met voedsel</p> <p>Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%) */**</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%) */**</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%) */**</p> <p>* Indien vergeleken met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags 's avonds zonder efavirenz. Deze afname van atazanavir C<sub>min</sub> 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><b>Nevirapine 200 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags) Onderzoek verricht bij hiv-geïnfecteerde patiënten.</p>	<p>Nevirapine AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapine C<sub>max</sub> ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapine C<sub>min</sub> ↑35% (↑25% ↑47%) Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%) * Atazanavir C<sub>max</sub> ↔2% (↓15% ↑24%) * Atazanavir C<sub>min</sub> ↓59% (↓73% ↓40%) * * Indien vergeleken met atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg zonder nevirapine. Deze afname van atazanavir C<sub>min</sub> 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><b>Raltegravir 400 mg tweemaal daags</b> (atazanavir/ritonavir)</p>	<p>Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir C<sub>max</sub> ↑ 24% Raltegravir C<sub>12uur</sub> ↑ 77% Het mechanisme is UGT1A1-remming.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig voor raltegravir.</p>
<p><i>HCV Proteaseremmers</i></p>		

<p><b>Boceprevir 800 mg driemaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>boceprevir AUC ↔5% boceprevir C<sub>max</sub> ↔7% boceprevir C<sub>min</sub> ↔18% atazanavir AUC ↓ 35% atazanavir C<sub>max</sub> ↓ 25% atazanavir C<sub>min</sub> ↓ 49% ritonavir AUC ↓ 36% ritonavir C<sub>max</sub> ↓ 27% ritonavir C<sub>min</sub> ↓ 45%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir met boceprevir resulteerde in lagere blootstelling aan atazanavir. Dit kan mogelijk leiden tot een verminderde werkzaamheid en onvoldoende remming van hiv. Deze gelijktijdige toediening kan, indien noodzakelijk, per geval overwogen worden bij patiënten met een ondetecteerbare hiv viral load en een hiv-stam waarbij geen verdenking is op resistentie tegen het hiv-behandelregiem. Verhoogde klinische en laboratorium monitoring op onderdrukking van hiv is hierbij nodig.</p>
<p><b>ANTIBIOTICA</b></p>		
<p><b>Clarithromycine 500 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Clarithromycine AUC ↑94% (↑75% ↑116%) Clarithromycine C<sub>max</sub> ↑50% (↑32% ↑71%) Clarithromycine C<sub>min</sub> ↑160% (↑135% ↑188%) 14-OH claritromycine 14-OH claritromycine AUC ↓70% (↓74% ↓66%) 14-OH claritromycine C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%) 14-OH claritromycine C<sub>min</sub> ↓62% (↓66% ↓58%) Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%) 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>
<p><b>ANTIMYCOTICA</b></p>		
<p><b>Ketoconazol 200 mg eenmaal daags</b> (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</p>



<p><b>Itraconazol</b></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>itraconazol (&gt; 200 mg/dag) worden niet aanbevolen.</p>
<p><b>Voriconazol 200 mg tweemaal daags</b> (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%)</p> <p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%)</p> <p>Voriconazol C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%)</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%)</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓ 20 % (↓28 % ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%)</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%)</p> <p>Ritonavir C<sub>min</sub> ↓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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bij patiënten met ten minste één functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige klinische controle op een verlies van zowel de voriconazol- (klinische verschijnselen) als atazanavir effectiviteit (virologische respons) aanbevolen.</li> <li>- bij patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige controle van klinische en laboratoriumgegevens op voriconazol-gerelateerde bijwerkingen aanbevolen.</li> </ul> <p>Als genotypering niet mogelijk is, dient er volledige controle op veiligheid en werkzaamheid plaats te vinden.</p>
<p><b>Voriconazol 50 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>Personen zonder een functioneel CYP2C19-allel</p>	<p>Voriconazol AUC ↑561% (↑451% ↑699%)</p> <p>Voriconazol C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%)</p> <p>Voriconazol C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%)</p> <p>Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19% (↓34% ↔0,2%)</p> <p>Atazanavir C<sub>min</sub> ↓ 31 % (↓46 % ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20% ↓1%)</p> <p>Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11% (↓24% ↑4%)</p> <p>Ritonavir C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Bij een klein aantal patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel zijn significant verhoogde voriconazolspiegels 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bij patiënten met ten minste één functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige klinische controle op een verlies van zowel de voriconazol- (klinische verschijnselen) als atazanavir effectiviteit (virologische respons) aanbevolen.</li> <li>- bij patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige controle van klinische en laboratoriumgegevens op voriconazol-gerelateerde bijwerkingen aanbevolen.</li> </ul> <p>Als genotypering niet mogelijk is, dient er volledige controle op veiligheid en werkzaamheid plaats te vinden.</p>

<b>Fluconazol 200 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Atazanavir- en fluconazolconcentraties veranderden niet significant bij gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir met fluconazol.	Geen dosisaanpassingen zijn nodig voor fluconazol en atazanavir.
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>		
<b>Rifabutine 150 mg tweemaal per week</b> (atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Rifabutine AUC ↑48% (↑19% ↑84%) ** Rifabutine C <sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) ** Rifabutine C <sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) ** 25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) ** 25-O-desacetyl-rifabutine C <sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) ** 25-O-desacetyl-rifabutine C <sub>min</sub> ↑1045% (↑715% ↑1510%) ** ** indien vergeleken met rifabutine 150 mg eenmaal daags alleen. Totaal rifabutine en 25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑119% (↑78% ↑169%). In eerdere onderzoeken werd de farmacokinetiek van atazanavir niet gewijzigd door rifabutine.	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 rifabutine gerelateerde 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.
<b>Rifampicine</b>	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, leidde tot een hoge frequentie van leverreacties.	De combinatie van rifampicine en atazanavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTIPSYCHOTICA</b>		
<b>Quetiapine</b>	Vanwege CYP3A4-remming door atazanavir is de verwachting dat de concentraties van quetiapine stijgen.	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).

<b>Lurasidon</b>	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).
<b>ZUURREMMERS</b>		
<i>H2-Receptorantagonisten</i>		
<b>Zonder tenofovir</b>		
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij de aanbevolen dosering van 300/100 mg eenmaal daags		<b>Voor patiënten die geen tenofovir gebruiken:</b> indien atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg gelijktijdig met een H2-receptorantagonist wordt gegeven, dient een dosisequivalent aan 20 mg famotidine tweemaal daags niet te worden overschreden. Indien er een hogere dosis van een H2-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.
<b>Famotidine 20 mg tweemaal daags</b>	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	
<b>Famotidine 40 mg tweemaal daags</b>	Atazanavir AUC ↓23% (↓32% ↓14%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓33% ↓12%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓20% (↓31% ↓8%)	
Bij gezonde vrijwilligers die atazanavir/ritonavir gebruiken bij een verhoogde dosering van 400/100 mg eenmaal daags		
<b>Famotidine 40 mg tweemaal daags</b>	Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)	
<b>Met tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (gelijk aan 245 tenofovirdisoproxil)</b>		
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij de aanbevolen dosering van 300/100 mg eenmaal daags		<b>Voor patiënten die tenofovirdisoproxilfumaraat gebruiken:</b> Indien atazanavir/ritonavir met tenofovirdisoproxilfumaraat en een H2-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.
<b>Famotidine 20 mg tweemaal daags</b>	Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%) * Atazanavir C <sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%) * Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%) *	
<b>Famotidine 40 mg tweemaal daags</b>	Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%) * Atazanavir C <sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%) * Atazanavir C <sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↑7%) *	
Bij hiv-geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij een verhoogde dosering van 400/100 mg eenmaal daags		
<b>Famotidine 20 mg tweemaal daags</b>	Atazanavir AUC ↑18% (↑6,5% ↑30%) * Atazanavir C <sub>max</sub> ↑18% (↑6,7% ↑31%)* Atazanavir C <sub>min</sub> ↑24% (↑10% ↑39%)*	

<p><b>Famotidine 40 mg tweemaal daags</b></p>	<p>Atazanavir AUC ↔2,3% (↓13% ↑10%)*  Atazanavir C<sub>max</sub> ↔5% (↓17% ↑8,4%)*  Atazanavir C<sub>min</sub> ↔1.3% (↓10% ↑15%)*  * 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 tenofoviridisoproxilfumaraat</i>, is een additionele afname van de atazanavirconcentratie te verwachten van ongeveer 20%. Het interactiemechanisme is een afgenomen oplosbaarheid van atazanavir als gevolg van een toename van de pH in de maag door de H<sub>2</sub>-blokkers.</p>	
<p><i>Protonpompremmers</i></p>		
<p><b>Omeprazol 40 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Atazanavir ( 's ochtends): 2 uur na omeprazol  Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%)  Atazanavir C<sub>max</sub> ↓66% (↓62% ↓49%)  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	<p>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 dosis atazanavir naar 400 mg met 100 mg ritonavir. Protonpompremmerdoses vergelijkbaar met omeprazol 20 mg dienen niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).</p>
<p><b>Omeprazol 20 mg eenmaal daags</b> (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<sub>max</sub> ↓31% (↓42% ↓17%) *  Atazanavir C<sub>min</sub> ↓31% (↓46% ↓12%) *  * Indien vergeleken met atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags.  De afname in AUC, C<sub>max</sub>, en C<sub>min</sub> 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><i>Antacida</i></p>		

<b>Antacida en geneesmiddelen die buffers bevatten</b>	Verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir kunnen het gevolg zijn van een verhoogde pH in de maag indien antacida, waaronder gebufferde geneesmiddelen, worden toegediend met atazanavir.	Atazanavir dient te worden ingenomen 2 uur voor of 1 uur na het gebruik van antacida of gebufferde geneesmiddelen.
<b>ALFA 1-ADRENOCEPTORANTAGONIST</b>		
<b>Alfuzosine</b>	Mogelijk verhoogde alfuzosineconcentraties wat kan resulteren in hypotensie. Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of ritonavir.	Gelijktijdig gebruik van alfuzosine met atazanavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
<b>Warfarine</b>	Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan mogelijk warfarine concentraties verhogen of verlagen	Het wordt aanbevolen om de International Normalised Ratio (INR) zorgvuldig te controleren gedurende de behandeling met atazanavir, vooral bij start van de behandeling.
<b>ANTI-EPILEPTICA</b>		
<b>Carbamazepine</b>	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.
<b>Fenytoïne, fenobarbital</b>	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.
<b>Lamotrigine</b>	Gelijktijdige toediening van lamotrigine en atazanavir/ritonavir kan mogelijk leiden tot een afname van lamotrigine plasmaconcentraties vanwege UGT1A4-inductie.	Lamotrigine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met atazanavir/ritonavir. Monitor, indien nodig, lamotrigine concentraties en pas de dosis daarop aan.
<b>ANTINEOPLASTICA EN IMMUNOSUPPRESSIVA</b>		
<i>Antineoplastica</i>		
<b>Irinotecan</b>	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 irinotecan gerelateerde bijwerkingen.

<i>Immunosuppressiva</i>		
<b>Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus</b>	Concentraties van deze immunosuppressiva kunnen toenemen indien deze tegelijkertijd worden toegediend met atazanavir door CYP3A4-remming.	Frequentere controle van de therapeutische concentratie van deze geneesmiddelen wordt aanbevolen totdat de plasmaspiegels gestabiliseerd zijn.
<b>CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN</b>		
<i>Anti-aritmica</i>		
<b>Amiodaron, Systemisch toegediend lidocaïne, Kinidine</b>	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>		
<b>Bepridil</b>	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).
<b>Diltiazem 180 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%) Diltiazem C <sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%) Diltiazem C <sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%) Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%) Desacetyl-diltiazem C <sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%) Desacetyl-diltiazem C <sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%) Er werden significante effecten op atazanavir concentraties 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.
<b>Verapamil</b>	Serumconcentraties van verapamil nemen mogelijk toe door atazanavir vanwege CYP3A4-remming.	Voorzichtigheid is geboden indien verapamil tegelijkertijd wordt toegediend met atazanavir.
<b>CORTICOSTEROÏDEN</b>		

<p><b>Fluticasonpropionaat intranasaal 50 µg 4 maal daags gedurende 7 dagen</b> (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 corticosteroïd-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 corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via de P450 3A-route bv. 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 glucocorticoïden wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd-effecten. (zie rubriek 4.4). Een dosisreductie van het glucocorticoïd, met nauwgezette controle van de lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bv. beclomethason), dient te worden overwogen. Bovendien kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt.</p>
--	--	--

#### **ERECTIELE DISFUNCTIE**

##### *PDE5-remmers*

<p><b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b></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>
---	---	--

#### **PLANTAARDIGE PRODUCTEN**

<p><b>St. Janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)</b></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>
---	---	--

#### **HORMONALE ANTICONCEPTIVA**

<p><b>Ethinylestradiol 25 µg + norgestimaat</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↓19% (↓25% ↓13%)  Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↓16% (↓26% ↓5%)  Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ↓37% (↓45% ↓29%)  Norgestimaat AUC ↑85% (↑67% ↑105%)  Norgestimaat C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%)  Norgestimaat C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)  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><b>Ethinylestradiol 35 µg + norethindrone</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%)  Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%)  Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)  Norethindrone AUC ↑110% (↑68% ↑162%)  Norethindrone C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%)  Norethindrone C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)  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><b>LIPIDE VERLAGENDE MIDDELEN</b></p>		
<p><i>HMG-CoA-reductaseremmers</i></p>		



<b>Simvastatine Lovastatine</b>	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).
<b>Atorvastatine</b>	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).
<b>Pravastatine Fluvastatine</b>	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.
<b>INHALATIEBËTA-AGONISTEN</b>		
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).
<b>OPIOÏDEN</b>		
<b>Buprenorfine, eenmaal daags, stabiele onderhoudsdosering</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Buprenorfine AUC ↑67% Buprenorfine C <sub>max</sub> ↑37% Buprenorfine C <sub>min</sub> ↑69% Norbuprenorfine AUC ↑105% Norbuprenorfine C <sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfine C <sub>min</sub> ↑101% Het interactiemechanisme berust op CYP3A4- en UGT1A1-remming. De concentratie van atazanavir (wanneer gegeven met ritonavir) werd niet significant beïnvloed.	Gelijktijdige toediening maak nauwkeurige klinische controle op sedatie en cognitieve effecten noodzakelijk. Een dosisverlaging van buprenorfine kan worden overwogen.

<p><b>Methadon, stabiele onderhoudsdosering</b> (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><b>PULMONALE ARTERIËLE HYPERTENSIE</b></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. 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><b>SEDATIVA</b></p>		
<p><i>Benzodiazepines</i></p>		
<p><b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b></p>	<p>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.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir 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/ritonavir 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.</p>

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, boceprevir, 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 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 Mylan 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 post partum. 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 Mylan met ritonavir aan de moeder tijdens de zwangerschap de fysiologische hyperbilirubinemie zal verergeren en zal leiden tot kernicterus bij

neonaten en zuigelingen. Tijdens de perpartumperiode 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 van het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat duizeligheid gemeld is tijdens de behandeling met behandelingschema's die atazanavir bevatten.

### **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 tenofoviridisoproxil. Regelmatige controle van de nierfunctie van patiënten dient gedurende de gehele behandelingsduur te worden gehandhaafd (zie rubriek 4.4).

#### Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen van atazanavir is gebaseerd op de veiligheidsgegevens van klinische studies en post-marketing ervaring. De frequentie is gedefinieerd op basis van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer

zelden (< 1/10.000). Binnen elke frequentiegroep, worden bijwerkingen weergegeven in afnemende mate van ernst.

Immuunsysteemaandoeningen	Soms: overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms: gewichtsafname, gewichtstoename, anorexie, toegenomen eetlust
Psychiatrische aandoeningen	Soms: depressie, desoriëntatie, angst, insomnia, slaapproblemen, abnormaal dromen
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak: hoofdpijn Soms: perifere neuropathie, syncope, amnesie, duizeligheid, slaperigheid, dysgeusie
Oogaandoeningen	Vaak: oculaire icterus
Hartaandoeningen	Soms: Torsade des pointes <sup>a</sup> Zelden: QTc verlenging <sup>a</sup> , oedeem, palpitatie
Bloedvataandoening	Soms: hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms: dyspneu
Maagdarmstelselaandoening	Vaak: braken, diarree, buikpijn, misselijkheid, dyspepsie Soms: pancreatitis, gastritis, opgeblazen gevoel in de buik, aften in de mond, flatulentie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Vaak: geelzucht Soms: hepatitis, cholelithiasis <sup>a</sup> , cholestase <sup>a</sup> , Zelden: hepatosplenomegalie, cholecystitis <sup>a</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak: huiduitslag Soms: erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxische huidrupties <sup>a,b</sup> , geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom) <sup>a,b</sup> , angio-oedeem, urticaria, alopecia, pruritus; zelden: Stevens-Johnson-syndroom <sup>a,b</sup> , vesiculobulleuze huiduitslag, eczeem, vasodilatatie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms: spieratrofie, artralgie, myalgie Zelden: myopathie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms: nefrolithiasis <sup>a</sup> , hematurie, proteïnurie, pollakisurie, interstitiële nefritis, chronische nierziekte <sup>a</sup> Zelden: nierpijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms: gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak: vermoeidheid Soms: pijn op de borst, malaise, pyrexie, asthenie Zelden: verstoring bij het lopen

<sup>a</sup> deze bijwerkingen zijn gevonden tijdens postmarketing-surveillance. De frequentie zijn echter, geschat uit een statistische berekening gebaseerd op het totaal aantal patiënten dat is blootgesteld aan atazanavir in gerandomiseerde gecontroleerde en andere beschikbare klinische studies (n=2321).

<sup>b</sup> Zie de beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor meer details.

#### Beschrijving van geselecteerde 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 serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Huiduitslag en gerelateerde aandoeningen*

Huiduitslag bestaat meestal uit lichte tot matige 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 [onconjugueerd] 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 creatinine kinase (7%), verhoogd alanine aminotransferase/serum glutamine-pyruvaat transaminase (ALAT/SGPT) (5%), lage neutrofielen (5%), verhoogd aspartaat aminotransferase/serum glutamine-oxaloacetaat transaminase (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 bilirubine verhogingen.

#### 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 capsule formulering 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 pediatrische 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 pediatrische en volwassen patiënten. De meest

frequent gemelde laboratoriumafwijkingen bij pediatrische 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 pediatrische 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 een 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 symptomatische 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 interval verlenging worden gezien (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Behandeling van een overdosis van atazanavir zou moeten bestaan uit algemeen ondersteunende maatregelen, zoals het controleren van de vitale functie 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. Omdat atazanavir uitgebreid wordt gemetaboliseerd door de lever en in grote mate aan eiwitten is gebonden, is het onwaarschijnlijk dat dialyse nut heeft is voor significante klaring van dit geneesmiddel.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: antivirale geneesmiddelen voor systemisch gebruik, proteaseremmers, ATC code: J05AE08.

### Werkingsmechanisme

Atazanavir is een azapeptide hiv-1 proteaseremmer (PI). De verbinding blokkeert selectief de virus specifieke 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 unboosted atazanavir, is de I50L substitutie, soms in combinatie met een A71V verandering, de kenmerkende resistentie substitutie 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)**

<b>Frequentie</b>	<b>de novo PI substitutie (n=26)<sup>a</sup></b>
>20%	geen
10-20%	geen

<sup>a</sup> 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)**

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

<sup>a</sup> Aantal patiënten met gepaarde genotypes geclassificeerd als virologisch falen (hiv RNA  $\geq$  400 kopieën/ml).

<sup>b</sup> 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 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 resistentie mutaties, 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 tenofoviridisoproxilfumaraat/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<sup>a</sup>**

Parameter	Atazanavir/ritonavir <sup>b</sup> (300 mg/100 mg eenmaal daags) n=440		Lopinavir/ritonavir <sup>c</sup> (400 mg/100 mg tweemaal daags) n=443	
	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
<b>HIV RNA &lt;50 kopieën/ml, %</b>				
Alle patiënten <sup>d</sup>	78	74	76	68
Geschat verschil [95% CI] <sup>d</sup>	Week 48: 1.7% [-3.8%, 7.1%] Week 96: 6.1% [0.3%, 12.0%]			
Per protocol analyse <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Geschat verschil <sup>e</sup> [95% CI]	Week 48: -3% [-7.6%, 1.5%] Week 96: 2.2% [-2.3%, 6.7%]			
<b>HIV RNA &lt;50 kopieën/ml, % volgens baseline karakteristiek<sup>d</sup></b>				
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 <sup>l</sup> )	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
CD4 celaantal <50 cellen/mm <sup>3</sup>	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 tot <100 cellen/mm <sup>3</sup>	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)

100 tot <200 cellen/mm <sup>3</sup>	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
≥ 200 cellen/mm <sup>3</sup>	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
<b>HIV RNA gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, log<sub>10</sub> kopieën/ml</b>				
Alle patiënten	-3.09 (n=397)	-3.21 (n=360)	-3.13 (n=379)	-3.19 (n=340)
<b>CD4 gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, cellen/mm<sup>3</sup></b>				
Alle patiënten	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
<b>CD4 gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, cellen/mm<sup>3</sup> volgens baseline karakteristiek</b>				
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)

<sup>a</sup> Gemiddelde CD4 celtaantal op baseline was 214 cellen/mm<sup>3</sup> (variërend van 2 tot 810 cellen/mm<sup>3</sup>) en de gemiddelde plasma hiv-1 RNA spiegel op baseline was 4,94 log<sub>10</sub> kopieën/ml (variërend van 2,6 tot 5,88 log<sub>10</sub> kopieën/ml)

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

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

<sup>d</sup> Intent-to-treat analyse, met ontbrekende waarden beschouwd als falers.

<sup>e</sup> Per protocol analyse: exclusie van patiënten die de studie niet voltooiden en patiënten met grote protocolafwijkingen.

<sup>f</sup> 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 reversetranscriptase, 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 met atazanavir/saquinavir (400/1.200 mg eenmaal daags) vergeleken met lopinavir + ritonavir (400/100 mg vaste dosis combinatie tweemaal daags), allen in combinatie met tenofoviridisoproxilfumaraat (zie rubrieken 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<sup>a</sup> en op week 96 (Studie 045)**

Parameter	ATV/RTV <sup>b</sup> (300 mg/ 100 mg eenmaal daags) n=120		LPV/RTV <sup>c</sup> (400 mg/ 100 mg tweemaal daags) n=123		Tijdsgemiddelde verschil ATV/RTV-LPV/RTV [97,5% BI <sup>d</sup> ]	
	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96	Week 48	Week 96
<b>hiv RNA gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, log<sub>10</sub> kopieën/ml</b>						
Alle patiënten	-1.93 (n=90 <sup>e</sup> )	-2.29 (n=64)	-1.87 (n=99)	-2.08 (n=65)	0.13 [-0.12, 0.39]	0.14 [-0.13, 0.41]
<b>hiv RNA &lt;50 kopieën/ml, %<sup>f</sup> (responder/evalueerbaar)</b>						
Alle patiënten	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	nvt	nvt
<b>hiv RNA &lt;50 kopieën/ml volgens specifieke baseline PI substituties,<sup>f, g</sup> % (responder/evalueerbaar)</b>						
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
<b>CD4 gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, cellen/mm<sup>3</sup></b>						
Alle patiënten	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	nvt	nvt

<sup>a</sup> Gemiddelde CD4 celtaantal was 337 cellen/mm<sup>3</sup> (variërend van 14 tot 1,543 cellen/mm<sup>3</sup>) en de gemiddelde plasma hiv-1 RNA spiegel op baseline was 4,4 log<sub>10</sub> kopieën/ml (variërend van 2,6 tot 5,88 log<sub>10</sub> kopieën/ml).

<sup>b</sup> ATV/RTV met tenofoviridisoproxilfumaraat/emtricitabine (vaste dosis 300 mg/200 mg tabletten eenmaal daags).

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

<sup>d</sup> Betrouwbaarheidsinterval

<sup>e</sup> Aantal evalueerbare patiënten.

<sup>f</sup> 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% end 46% voor LPV/RTV respectievelijk Week 48 en 96.

<sup>§</sup> 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 opzicht van de 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” analyse methode (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 de 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” analyse methode. 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-weken 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 AI422-020 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 (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/mm<sup>3</sup> (variërend van 2 tot 800 cellen/mm<sup>3</sup>) en de gemiddelde plasma hiv-1-RNA spiegel op baseline was 4,67 log<sub>10</sub> kopieën/ml (variërend van 3,70 tot 5,00 log<sub>10</sub> kopieën/ml).

Bij voorbehandelde pediatriche patiënten was de gemiddelde CD4 celaantal op baseline 522 cellen/mm<sup>3</sup> (variërend van 100 tot 1157 cellen/mm<sup>3</sup>) en de gemiddelde plasma hiv-1-RNA spiegel op baseline was 4,09 log<sub>10</sub> kopieën/ml (variërend van 3,28 tot 5,00 log<sub>10</sub> kopieën/ml).

**Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten (pediatriche patiënten in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar) in week 48 (Studie AI422-020)**

<b>Parameter</b>	<b>Behandelingsnaïef Atazanavir Capsules/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) n=16</b>	<b>Voorbehandeld Atazanavir Capsules/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) n=25</b>
------------------	---	---

<b>hiv-RNA &lt;50 kopieën/ml, %<sup>a</sup></b>		
Alle patiënten	81 (13/16)	24 (6/25)
<b>hiv-RNA &lt;400 kopieën/ml, %<sup>a</sup></b>		
Alle patiënten	88 (14/16)	32 (8/25)
<b>CD4 gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, cellen/mm<sup>3</sup></b>		
Alle patiënten	293 (n=14 <sup>b</sup> )	229 (n=14 <sup>b</sup> )
<b>hiv-RNA &lt;50 kopieën/ml volgens specifieke baseline PI -substituties,<sup>c</sup> % (responder/evalueerbaar<sup>d</sup>)</b>		
0-2	Nvt	27 (4/15)
3	Nvt	-
≥ 4	Nvt	0 (0/3)

<sup>a</sup> Intent-to-treat analyse, met ontbrekende waarden beschouwd als falers.

<sup>b</sup> Aantal evalueerbare patiënten.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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<sub>max</sub> van 4.466 (42%) ng/ml met een tijd tot C<sub>max</sub> van ongeveer 2,5 uur. Het geometrisch gemiddelde (CV%) van atazanavir C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub> van 2298 (71) ng/ml, met tijd tot C<sub>max</sub> van ongeveer 2,0 uur. Het geometrische gemiddelde (CV%) van atazanavir C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> nam toe van 2,0 naar 5,0 uur. Toediening van atazanavir met ritonavir met een lichte danwel een vetrijke maaltijd verlaagde de AUC en de C<sub>max</sub>

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 iso-enzym 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. 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 <sup>14</sup>C-atazanavir, werd respectievelijk 79% en 13% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de feces en urine. Ongeveer 20% en 7% van de van de toegediende dosis in feces en urine is toe te schrijven aan onveranderd geneesmiddel. De gemiddelde uitscheiding van onveranderd geneesmiddel in de urine was 7% na 2 weken 800 mg éénmaal daags doseren. 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 met éénmaal daags met 100 mg ritonavir en een lichte maaltijd.

### Special groepen

#### *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 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 rubrieken 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 matige 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 tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 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	2de trimester (n=9)	3de trimester (n=20)	Post partum <sup>a</sup> (n=36)
C <sub>max</sub> 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 <sub>min</sub> ng/mL <sup>b</sup> Geometrisch gemiddelde (CV%)	663.78 (36)	668.48 (50)	1420.64 (47)

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

<sup>b</sup> C<sub>min</sub> 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 geometrische gemiddelde atazanavirblootstellingen (C<sub>min</sub>, C<sub>max</sub> 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 toxiciteit studies met herhaalde doseringen 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 aan 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  $\mu\text{M}$ ) atazanavir, die overeen kwam met een 30-voudige vrije geneesmiddelconcentratie van de humane  $C_{\text{max}}$ . Vergelijkbare concentraties atazanavir verhoogden in een studie met vezels van Purkinje van het konijn de duur van de actiepotentiala (ADP<sub>90</sub>) 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 geneesmiddel gerelateerde 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 rubrieken 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 *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 vrouwtjes muizen een verhoogde incidentie van benigne leveradenomen zien. De verhoogde incidentie van benigne leveradenomen in vrouwtjes muizen 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 cornea 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  
Magnesiumstearaat

#### Capsule-omhulling kap 150 mg

IJzeroxide rood (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Patent blauw V (E131)  
Gelatine

#### Capsule-omhulling romp 150 mg

Titaniumdioxide (E171)  
Patent blauw V (E131)  
Gelatine

#### Capsule-omhulling kap 200 mg

Titaniumdioxide (E171)  
Indigo Carmine (E132)  
Gelatine

#### Capsule-omhulling romp 200 mg

Ijzeroxide geel (E172)  
Titanium dioxide (E171)  
Patentblauw V (E131)  
Gelatine

#### Capsule-omhulling kap 300 mg

Ijzeroxide geel (E172)  
Ijzeroxide rood (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Gelatine

#### Capsule-omhulling romp 300 mg

Ijzeroxide rood (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Patentblauw V (E131)  
Gelatine

## Inkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Ammoniakoplossing, geconcentreerd  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Kaliumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar  
Voor de flessen: gebruiken binnen 90 dagen na eerste opening.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### 150 mg

OPA/Aluminium/PVC - Aluminium blisterverpakking met 60, 60x1 (eenheidsdosis) capsules.  
PVC/PVDC/Aluminium blisters die 60, of 60 x 1 (eenheidsdosis) capsules bevatten.  
HPDE-tablettencontainer met polypropyleen schroefdop met 60 capsules.

#### 200 mg

OPA/Aluminium/PVC - Aluminium blisterverpakking met 60, 60x1 (eenheidsdosis) capsules.  
PVC/PVDC/Aluminium blisters die 30, 60 of 60 x 1 (eenheidsdosis) capsules bevatten.  
HPDE-tablettencontainer met polypropyleen schroefdop met 60 capsules.

#### 300 mg

OPA/Aluminium/PVC - Aluminium blisterverpakking met 30, 30x1 (eenheidsdosis) capsules.  
PVC/PVDC/Aluminium blisters die 30, 30 x 1 (eenheidsdosis) capsules bevatten.  
HPDE-tablettencontainer met polypropyleen schroefdop met 30 of 90 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden 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**

Mylan S.A.S  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/003  
EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/006  
EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

## **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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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

Mylan Hungary Kft  
H-2900 Komárom, Mylan utca 1  
Hongarije

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Ierland

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten  
Nederland

De geprinte bijsluiter van het geneesmiddel moet de naam en het adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van de betrokken batch bevatten.

## **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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor indieningen voor periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel, zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst en op volgende updates is 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 - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke 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-updates.

Een RMP-update 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 de 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. ETIKKETERING**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER DOOSJES VOOR 150 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules  
60x1 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG**

Oraal gebruik.  
Slik de capsules in hun geheel door. Lees voor het gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/001  
EU/1/16/1091/002  
EU/1/16/1091/011  
EU/1/16/1091/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN  
WORDEN VERMELD  
BLISTER VOOR 150 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules  
atazanavir

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES VERPAKKING VOOR 150 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik.  
Slik de capsules in hun geheel door. Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na opening: binnen 90 dagen gebruiken.  
Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET VOOR 150 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik.  
Lees voor gebruik de bijsluiter.

**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  
Na opening: binnen 90 dagen gebruiken.



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/003

**13. BATCHNUMMER**

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**

**BLISTER DOOSJES VOOR 200 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules  
60 harde capsules  
60x1 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG**

Oraal gebruik.  
Slik de capsules in hun geheel door. Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/004  
EU/1/16/1091/005  
EU/1/16/1091/013  
EU/1/16/1091/014  
EU/1/16/1091/015

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN  
WORDEN VERMELD  
BLISTER VOOR 200 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules  
Atazanavir

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES VERPAKKING VOOR 200 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik.  
Slik de capsules in hun geheel door. Lees voor gebruik de bijsluiter.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na opening: binnen 90 dagen gebruiken.  
Datum van opening:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.



**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES ETIKET VOOR 200 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik.  
Lees voor gebruik de bijsluiter.

**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  
Na opening: binnen 90 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/006

**13. BATCHNUMMER**

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**

**BLISTER DOOSJES VOOR 300 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsules

30 harde capsules  
30 x 1 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG**

Oraal gebruik.  
Slik de capsules in hun geheel door. Lees voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allée des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/007  
EU/1/16/1091/008  
EU/1/16/1091/016  
EU/1/16/1091/017

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD  
BLISTER VOOR 300 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules  
atazanavir

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Mylan S.A.S.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES VERPAKKING VOOR 300 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose.  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules  
90 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik.  
Slik de capsules in hun geheel door. Lees voor gebruik de bijsluiter.

**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  
Na opening: binnen 90 dagen gebruiken.  
Datum van opening:



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE VERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES ETIKET VOOR 300 MG HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules  
atazanavir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke harde capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules  
90 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Oraal gebruik.  
Lees voor gebruik de bijsluiter.

**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  
Na opening: binnen 90 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking 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**

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

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

EU/1/16/1091/009  
EU/1/16/1091/010

**13. BATCHNUMMER**

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 gebruiker**

**Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules**  
**Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules**  
**Atazanavir Mylan 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 Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Atazanavir Mylan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

**Atazanavir Mylan 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 Mylan het risico op de ontwikkeling van hiv-gerelateerde ziekten verlaagd.

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

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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 matige tot ernstige leverproblemen.** Uw arts zal dan bepalen hoe ernstig uw leveraandoening is voordat hij besluit of u dit middel 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 maagzuurreflux, soms zuurbranden genoemd); pimozide (voor de behandeling van schizofrenie); kinidine of bepridil (voor correctie van het hartritme); ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylegonovine (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).
- simvastatine en lovastatine (cholesterolverlagers).
- geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen)

Gebruik sildenafil niet met Atazanavir Mylan 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 indien één van deze bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Atazanavir Mylan geeft geen genezing van de hiv-infectie.** De ontwikkeling van infecties en andere ziektes als gevolg van de hiv-infectie kan door gaan. U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, hoewel het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Neem contact op 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 Mylan speciale zorg nodig hebben. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt en vertel het uw arts als:

- u hepatitis B of C heeft
- u tekenen of verschijnselen ontwikkelt van galstenen (pinn aan de rechterzijde van uw buik)
- u hemofilie A of B heeft
- u hemodialyse (verwijdering van afvalstoffen uit het bloed door filtratie; nierdialyse, hemodialyse) nodig heeft.

Atazanavir 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 infecties bij een verlaagd immuunsysteem (opportunistische infecties) hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie, verschijnselen en symptomen voordoen van een ontsteking door eerdere infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (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 lichaamsweefsel 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 combinatie antiretrovirale behandeling gebruiken kunnen een botziekte ontwikkelen die osteonecrose (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot) wordt genoemd. De lengte van de combinatie antiretrovirale behandeling, corticosteroïden gebruik, alcohol inname, ernstige immunosuppressie, hogere body mass index (BMI), en andere kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het ontwikkelen van deze ziekte zijn. Tekenen van osteonecrose zijn stijve of pijnlijke gewrichten (met name in de heup, knie en schouder) en moeilijkheden met bewegen. Wanneer u last krijgt van deze klachten, neem dan contact op met uw arts.

Hyperbilirubiniëmie (een verhoging van de bilirubine spiegel in het bloed) komt voor bij patiënten die atazanavir krijgen. De verschijnselen kunnen een lichte gele verkleuring van de huid of ogen zijn. Wanneer u last krijgt van deze klachten, neem dan contact op met uw arts.

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.

Wanneer u een verandering merkt in de manier van uw hartslag (hartslagveranderingen), neem dan contact op met uw arts.

Bij kinderen die Atazanavir Mylan krijgen kan het nodig zijn om hun hart te controleren. Uw arts zal dit beslissen.

## **Kinderen**

**Geef dit middel niet aan kinderen** jonger dan 3 maanden en met een lichaamsgewicht van minder dan 5 kg. Het gebruik van dit middel 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 Mylan niet met andere bepaalde geneesmiddelen gebruiken. Deze zijn vermeld 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 Mylan mag gebruiken. Gebruikt u naast nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Dit is met name belangrijk als het een van de volgende geneesmiddelen betreft:

- andere geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie (bijv. indinavir, nevirapine en efavirenz)
- boceprevir (gebruikt bij de behandeling van hepatitis C)
- 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 Mylan, 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 (bijvoorbeeld antacida, in te nemen 1 uur voordat u Atazanavir Mylan inneemt of 2 uur nadat u Atazanavir Mylan inneemt, H<sub>2</sub>-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 lichaamsafweer te onderdrukken)
- bepaalde antibiotica (rifabutine, claritromycine)
- ketaconazol, itraconazol en voriconazol (geneesmiddelen tegen schimmels)
- warfarine (anticoagulans, gebruikt tegen bloedstolling)
- carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, lamotrigine (middelen tegen epilepsie (anti-epileptica))
- irinotecan (gebruikt voor de behandeling van kanker).
- kalmeringsmiddelen (bijvoorbeeld midazolam toegediend via injectie)
- buprenorfine (gebruikt bij de behandeling van afhankelijkheid van opiaten en bij pijn).

Sommige geneesmiddelen kunnen een interactie aangaan met ritonavir, een geneesmiddel dat wordt gebruikt samen met Atazanavir Mylan. Het is belangrijk om het uw arts te vertellen wanneer u fluticasonide of budesonide gebruikt (middelen die via de neus of via inhalatie worden gebruikt om allergische klachten of astma te behandelen).

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Het is belangrijk dat u Atazanavir Mylan inneemt met voedsel (een maaltijd of een stevig tussendoortje) omdat dit het lichaam helpt met de opname van dit geneesmiddel.

### **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 voordat u dit geneesmiddel inneemt. Atazanavir, de werkzame stof in Atazanavir Mylan, wordt in de moedermelk uitgescheiden. Patiënten dienen geen borstvoeding te geven tijdens het gebruik van Atazanavir Mylan. Het wordt aanbevolen dat vrouwen die hiv geïnfecteerd zijn geen borstvoeding geven omdat het virus mogelijk wordt overgedragen door de borstvoeding.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

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

### **Atazanavir Mylan bevat lactose**

Wanneer uw arts u verteld heeft dat u bepaalde suikers niet goed verdraagt (bijvoorbeeld lactose), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd 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 uw geneesmiddel het meest werkzaam is en vermindert u het risico dat het virus resistent wordt voor de behandeling.

**De aanbevolen dosering van Atazanavir Mylan capsules voor volwassenen is 300 mg eenmaal daags met 100 mg ritonavir eenmaal daags ingenomen met voedsel**, in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hiv. Uw arts kan de dosering Atazanavir Mylan aanpassen op basis van uw hiv behandeling.

**Voor kinderen (in de leeftijd van 6 tot 18 jaar), zal de arts van uw kind de juiste dosering bepalen op basis van het lichaamsgewicht van uw kind.**

De dosering van Atazanavir Mylan voor uw kind is berekend door het lichaamsgewicht en wordt eenmaal daags genomen met voedsel en 100 mg ritonavir zoals hieronder weergegeven:

Lichaamsgewicht (kg)	Atazanavir Mylan dosering eenmaal daags (mg)	Ritonavir Dosering* eenmaal daags (mg)
15 tot minder dan 35	200	100
Ten minste 35	300	100
* Ritonavir capsules, tabletten of orale oplossing kan worden gebruikt.		

Andere vormen van dit geneesmiddel kunnen beschikbaar zijn voor gebruik bij kinderen van ten minste 3 maanden en met een lichaamsgewicht van ten minste 5 kg. Het wordt aangeraden om over te stappen van andere formuleringen op de capsules zodra patiënten consequent in staat zijn de capsules door te slikken.

Er kan een dosisverandering optreden wanneer er wordt geswitcht tussen andere formuleringen en capsules. Uw arts zal beslissen wat de juiste dosis is gebaseerd op het lichaamsgewicht van uw kind.

Er zijn geen doseringsadviezen voor Atazanavir Mylan voor patiënten jonger dan 3 maanden.

**Neem Atazanavir Mylan capsules in met voedsel** (een maaltijd of een stevig tussendoortje). Slik de capsule in zijn geheel door. **Maak de capsule niet open.**

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Gele verkleuring van de huid en/of ogen (geelzucht) en een onregelmatige hartslag (QTc-verlenging) kunnen optreden als u of uw kind te veel van dit middel heeft gebruikt. Wanneer u per ongeluk te veel Atazanavir Mylan capsules hebt ingenomen dan uw arts uw heeft aanbevolen, neem dan meteen contact op met uw hiv-arts of ga direct naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Wanneer u een dosis heeft gemist, neem dan de gemiste dosis zo snel mogelijk met voedsel in en ga vervolgens door met de volgende dosis op het normale tijdstip. Wanneer het bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de gemiste dosis niet in. Wacht en neem de volgende dosis op het normale tijdstip. **Neem geen dubbele dosis om zo een gemiste dosis in te halen.**

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het innemen van Atazanavir Mylan voordat u contact heeft gehad 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 de behandeling van hiv is het niet altijd makkelijk om te bepalen welke bijwerkingen worden veroorzaakt door atazanavir, door de andere geneesmiddelen die u gebruikt of door de hiv-infectie zelf. Neem contact op met uw arts wanneer u last krijgt van iets ongewoons aan uw gezondheidstoestand.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl en 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 REYATAZ-behandeling. Hevige uitslag kan zich samen met andere verschijnselen ontwikkelen, wat ernstig kan zijn. Stop met het gebruiken van dit geneesmiddel 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 dit geneesmiddel 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 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn
- Braken, diarree, buikpijn (maagpijn of ongemak), misselijkheid, dyspepsie (obstipatie, spijsverteringsstoornis)
- Vermoeidheid (extreme vermoeidheid)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Periferale neuropathie (gevoelloosheid, zwakte, tintelend gevoel of pijn in de armen en benen)
- Overgevoeligheid (allergische reactie)
- Asthenie (ongewone vermoeidheid of zwakte)
- Gewichtsverlies, gewichtstoename, anorexie (verlies van eetlust), toegenomen eetlust
- Depressie, angst, slaapafwijkingen
- Desoriëntatie, amnesie (geheugenverlies), duizeligheid, slaperigheid, abnormaal dromen
- Syncope (flauwvallen), hypertensie (hoge bloeddruk)
- Dyspneu (kortademigheid)
- Pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), gastritis (ontsteking van de maag), orale aften (mond zweren en koortsblaasjes), dysgeusie (aantasting van de smaak), flatulentie (winderigheid), droge mond, opgeblazen gevoel in de buik
- Angio-oedeem (ernstige zwelling van de huid en andere weefsels, meestal de lippen of de ogen)
- alopecia (ongewone haaruitval of dunnen worden van het haar), pruritus (jeuk)
- Spier atrofie (vermindering van spierweefsel), artralgie (gewrichtspijn), myalgie (pijnlijke spieren)
- interstitiële nefritis (nierontsteking), hematurie (bloed in de urine), proteïnurie (overvloedig eiwit in de urine), pollakisurie (vaak moeten plassen)
- Gynaecomastie (vergroting van de borsten bij mannen)
- Pijn op de borst, malaise (algeheel onwel gevoel), koorts
- Slapeloosheid (slaapproblemen)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Loopafwijking (vreemde manier van lopen)
- Oedeem (zwelling)
- Hepatosplenomegalie (vergroting van de lever en milt)
- Myopathie (pijnlijke spieren, gevoelige of zwakke 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 is te vinden op het etiket, de doos of de blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor de flesverpakkingen: na openen binnen 90 dagen gebruiken.

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. Zij worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

#### Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules

De werkzame stof in dit middel is atazanavir. Elke capsule bevat 150 mg atazanavir (als sulfaat). De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Atazanavir Mylan bevat lactose”), crospovidon, magnesiumstearaat. De capsule-omhulling en de inkt bevatten ijzeroxide rood (E172), titaniumdioxide (E171), patent blauw V (E131), gelatine, schellak, propyleen glycol, geconcentreerde ammonia-oplossing, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

#### Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules

De werkzame stof in dit middel is atazanavir. Elke capsule bevat 200 mg atazanavir (als sulfaat). De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Atazanavir Mylan bevat lactose”), crospovidon, magnesiumstearaat. De capsule-omhulling en de inkt bevatten titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132), ijzeroxide geel (E172), patentblauw V (E131), gelatine, schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammonia oplossing, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

#### Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules

De werkzame stof in dit middel is atazanavir. Elke capsule bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat). De andere stoffen in dit middel zijn: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 “Atazanavir Mylan bevat lactose”), crospovidon, magnesiumstearaat. De capsule-omhulling en de inkt bevatten ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), titaniumdioxide (E171), patentblauw V (E131), gelatine, schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammonia-oplossing, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

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

Atazanavir Mylan 150 mg harde capsules zijn groenblauwe en blauwe ondoorzichtige capsules met “MYLAN” boven “AR150” gedrukt in zwarte inkt op de kap en romp.

Atazanavir Mylan 200 mg harde capsules zijn blauwe en groenblauwe ondoorzichtige capsules met “MYLAN” boven “AR200” gedrukt in zwarte inkt op de kap en romp.

Atazanavir Mylan 300 mg harde capsules zijn rode en groenblauwe ondoorzichtige capsules met “MYLAN” boven “AR300” gedrukt in zwarte inkt op de kap en romp.

#### Atazanavir Mylan 150 mg

Dit middel is verkrijgbaar in blisterverpakking met 60 of 60x1 (eenheidsdosis) capsules of in flesverpakkingen met 60 harde capsules.

#### Atazanavir Mylan 200 mg

Dit middel is verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 30, 60 of 60 x 1 (eenheidsdosis) capsules of in flesverpakkingen met 60 harde capsules.

#### Atazanavir Mylan 300 mg

Dit middel is verkrijgbaar in blisterverpakking met 30 of 30x1 (eenheidsdosis) capsules of in flesverpakkingen met 30 of 90 harde capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Mylan S.A.S.  
117 Allee des Parcs  
Saint-Priest  
69800  
Frankrijk

### Fabrikant

McDermott Laboratories trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Ierland

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, Komárom, H-2900, Hongarije

Mylan B.V., Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten, Nederland

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 0032 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: +32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Mylan Pharmaceuticals.s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: +36 1 465 2100

#### **Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50  
(Sverige)

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6172 888 01

#### **Nederland**

Mylan B.V  
Tel: +31 (0) 20 426 3300

#### **Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti  
filiaal  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Mylan AB  
Tlf: + 46 8-555 227 50  
(Sverige)

#### **Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

#### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 24 18

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + +48 22 564 64 00

**France**

Mylan S.A.S.  
Tél: +33 4 3725 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: +386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: +46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

Mylan s r. o  
Tel: : +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + +39 02 612 46921

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 8-55 5 22 7 50

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

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