

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
harde capsules

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 januari 2021**

**Bladzijde : 1**

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atazanavir Teva 150 mg, harde capsules

Atazanavir Teva 200 mg, harde capsules

Atazanavir Teva 300 mg, harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat atazanavirsulfaat overeenkomend met 150 mg, 200 mg en 300 mg atazanavir.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule van 150 mg bevat 67,2 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule van 200 mg bevat 89,6 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule van 300 mg bevat 134,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Atazanavir Teva 150 mg harde capsules zijn ondoorzichtige capsules maat 1, met een totale lengteas van  $19,4 \pm 0,3$  mm, met donkerblauwe dop en zwart bedrukt met 150 op een lichtblauw lichaam. De inhoud van de capsule is een lichtgeel poeder.

Atazanavir Teva 200 mg harde capsules zijn ondoorzichtige capsules maat 0, met een totale lengteas van  $21,7 \pm 0,3$  mm, met blauwe dop en zwart bedrukt met 200 op een blauw lichaam. De inhoud van de capsule is een lichtgeel poeder.

Atazanavir Teva 300 mg harde capsules zijn ondoorzichtige capsules maat 00, met een totale lengteas van  $23,3 \pm 0,3$  mm, met rode dop en zwart bedrukt met 300 op een blauw lichaam. De inhoud van de capsule is een lichtgeel poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

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

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 januari 2021

#### 1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 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 Teva bij voorbehandelde volwassen en pediatrische patiënten dient gebaseerd te zijn op individuele virale resistentietesten 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 Teva capsules is 300 mg éénmaal daags samen met éénmaal daags 100 mg ritonavir en met 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').

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

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

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

Lichaamsgewicht (kg)	Atazanavir Teva eenmaaldaagse dosis	Ritonavir eenmaaldaagse 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):*

Atazanavir poeder voor oraal gebruik is beschikbaar voor pediatrische patiënten van ten minste 3 maanden oud en met een lichaamsgewicht van minimaal 5 kg (zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Atazanavir poeder voor oraal gebruik). Het switchen van Atazanavir poeder voor oraal gebruik naar Atazanavir Teva capsules wordt aangemoedigd zodra patiënten consequent in staat zijn capsules door te slikken.

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 3**

Het is mogelijk dat een dosisverandering nodig is wanneer er van formulering wordt gewisseld. Raadpleeg de doseringstabel van de specifieke formulering (zie de Samenvatting van de productkenmerken Atazanavir poeder voor oraal gebruik).

### *Speciale populaties*

#### *Nierfunctiestoornis*

Een aanpassing van de dosis is niet nodig. Atazanavir Teva met ritonavir wordt 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 Teva met ritonavir dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. Atazanavir Teva met ritonavir mag niet 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) atazanavir unboosted zou 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). Atazanavir unboosted mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.

### *Zwangerschap en post partum*

Tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap:

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

Het risico van een verdere afname van atazanavirblootstelling wordt verwacht als atazanavir gegeven wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de blootstelling aan atazanavir verminderen (bijv. tenofovirdisoproxil of H<sub>2</sub>-receptorantagonisten).

- Indien tenofovirdisoproxil of een H<sub>2</sub>-receptorantagonist nodig is, kan een verhoging van de dosis naar Atazanavir Teva 400 mg met 100 mg ritonavir en TDM overwogen worden (zie rubrieken 4.6 en 5.2).
- Het wordt niet aanbevolen om Atazanavir Teva met ritonavir te gebruiken bij zwangere patiënten die zowel tenofovirdisoproxil als een H<sub>2</sub>-receptorantagonist krijgen.

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

## Gerenvooide versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

#### **1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 4**

Tijdens de postpartumperiode:

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

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

#### *Pediatrische patiënten (jonger dan 3 maanden)*

Atazanavir Teva mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 maanden vanwege 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 is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2). Atazanavir 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 rubrieken 4.4 en 4.5.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die substraten zijn van de isovorm CYP3A4 van cytochroom P450 en een smalle therapeutische breedte hebben (bijv. quetiapine, lurasidon, alfuzosine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozone, kinidine, bepridil, triazolam, oraal toegediend midazolam (waarschuwing voor parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5), lomitapide en ergotalkaloïden; 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 (zie rubriek 4.5).

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
harde capsules

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 5**

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

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

#### Patiënten met co-existerende condities

Verminderde leverfunctie: Atazanavir wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd en toegenomen plasmaconcentraties zijn waargenomen 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 ook de relevante Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen (zie rubriek 4.8).

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

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

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

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

#### **1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 6**

geleidingsproblemen (tweedegraads of hoger atrioventriculaire of complexe bundeltakblokkade), dient atazanavir 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 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, bij patiënten met hemofilie type A en B, die behandeld werden met proteaseremmers. Aan enkele patiënten werd aanvullend factor VIII gegeven. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers voortgezet of herstart nadat de behandeling onderbroken was. Een causaal verband is gesuggereerd, hoewel het werkingsmechanisme niet opgehelderd is. Hemofiliepatiënten moeten daarom attent gemaakt worden op de mogelijkheid van toegenomen bloeding.

#### Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de 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 de controle van serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals 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) zijn opgetreden bij 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 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

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 7**

De aanbevolen standaard behandeling is atazanavir versterkt met ritonavir, om optimale farmacokinetische parameters en niveau van virologische suppressie te verzekeren.

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
- niet-detecteerbare 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 die de biologische beschikbaarheid van atazanavir verlaagt (zie rubriek 4.5 'Voor het geval dat ritonavir wordt gestopt binnen het aanbevolen met atazanavir versterkte behandelingschema') of in geval van waargenomen therapietrouwproblemen.

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

### Cholelithiase

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

### Chronische nierziekte

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

### Nefrolithiase

Nefrolithiase is gemeld bij patiënten die atazanavir gebruikten (zie rubriek 4.8). Voor sommige patiënten was een ziekenhuisopname voor aanvullende behandeling noodzakelijk en sommigen kregen complicaties. In enkele gevallen is nefrolithiase in verband gebracht met acuut nierfalen of

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

#### **1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 8**

nierinsufficiëntie. Indien er tekenen of symptomen van nefrolithiase optreden, kan worden overwogen om de behandeling tijdelijk te onderbreken of het gebruik te staken.

#### Immuunreactiveringssyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige 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 de start van de behandeling optreden.

#### Osteonecrose

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

#### Huiduitslag en gerelateerde syndromen

Huiduitslag bestaat meestal uit lichte tot 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 moeten worden geadviseerd over de klachten en symptomen en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Atazanavir moet worden gestaakt als er ernstige huiduitslag optreedt.

De beste behandelresultaten 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 met atorvastatine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).



**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 januari 2021**

**Bladzijde : 9**

Gelijktijdige toediening van atazanavir met nevirapine of efavirenz wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de gelijktijdige toediening van atazanavir met een NNRTI noodzakelijk is, kan een dosisverhoging van zowel atazanavir 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 toediening van atazanavir en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Gelijktijdige toediening van voriconazol en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen, tenzij een overweging van de voor- en nadelen het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.

Bij de meerderheid van de patiënten is een daling van zowel de voriconazol- als de atazanavirspiegels te verwachten. Bij een klein aantal patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel zijn significant verhoogde voriconazolspiegels te verwachten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van atazanavir/ritonavir en fluticason of andere glucocorticoiden 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 kan resulteren in een toename van cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol. Gelijktijdige toediening van salmeterol en atazanavir 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.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompremmers wordt afgeraden (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische controle aanbevolen samen met een verhoging van de dosering atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; doseringen van protonpompremmers vergelijkbaar met omeprazol 20 mg dienen niet te worden overschreden.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met andere hormonale anticonceptiva of orale anticonceptiva

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

#### 1.3.1 : Productinformatie

Datum : 25 januari 2021

Bladzijde : 10

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 pediatriche patiënten met bestaande geleidingsproblemen (tweedegraads of hoger atrioventriculair of complexe bundeltakblokkade) dient atazanavir met voorzichtigheid te worden gebruikt en alleen indien de voordelen groter zijn dan het risico. Cardiale controle wordt aanbevolen op geleide van de aanwezigheid van klinische bevindingen (bijv. bradycardie).

#### *Werkzaamheid*

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

### Hulpstoffen

#### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie 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 Productkenmerken van ritonavir dient te worden geraadpleegd voor de start van de behandeling met atazanavir en ritonavir.

Atazanavir wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4. Het remt CYP3A4. Daarom is atazanavir gecontra-indiceerd met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 en een smalle therapeutische breedte hebben: quetiapine, lurasidon, alfuzosine, astemizol, terfenadine, cisapride, pimozide, kinidine, bepridil, triazolam, oraal toegediend midazolam, lomitapide en ergotalkaloiden, 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, is gecontra-indiceerd wegens een verhoging van de plasmaconcentraties van grazoprevir en elbasvir en een mogelijk verhoogd risico op ALATverhogingen, die geassocieerd worden met verhoogde grazoprevir-concentraties (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van atazanavir met de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk verhoogd risico op ALAT-verhogingen door een

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 11**

significante toename in glecaprevir en pibrentasvir plasmaconcentraties (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 (BI) aangegeven tussen haakjes. De gepresenteerde onderzoeken in Tabel 2 zijn uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, tenzij anders aangegeven. Van belang is dat veel studies uitgevoerd zijn met unboosted atazanavir, hetgeen niet het aanbevolen atazanavirregime is (zie rubriek 4.4).

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

**Tabel 2: Interacties tussen atazanavir en andere geneesmiddelen**

<b>Geneesmiddelen per therapeutische klasse</b>	<b>Interactie</b>	<b>Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik</b>
<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 Cmax ↑12% (↑1% ↑24%) Atazanavir Cmin ↑23% (↑13% ↑134%) Grazoprevir AUC: ↑958% (↑678% ↑1339%) Grazoprevir Cmax: ↑524% (↑342% ↑781%) Grazoprevir Cmin: ↑1064% (↑696% ↑1602%)  De concentratie van grazoprevir was beduidend verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir/ritonavir	Gelijktijdige toediening van atazanavir met elbasvir/grazoprevir is gecontraïndiceerd wegens een significante verhoging van de plasmaconcentraties van grazoprevir en een mogelijk verhoogd risico op ALATverhogingen (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 Cmax ↑2% (↓4% ↑8%) Atazanavir Cmin ↑15% (↑2%	

**Gerenvoieerde versie**

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Bladzijde : 12</b>
	<p>↑29%)                      Elbasvir AUC: ↑376% (↑307%                      ↑456%)                      Elbasvir Cmax: ↑315% (↑246%                      ↑397%)                      Elbasvir Cmin: ↑545% (↑451%                      ↑654%)</p> <p>De concentratie van elbasvir was verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met atazanavir/ritonavir</p>	
<p><b>Sofosbuvir 400 mg / velpatasvir 100 mg /voxilaprevir 100 mg enkelvoudige dosis*</b>                      (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25%                      ↑57%)                      Sofosbuvir Cmax ↑29% (↑9%                      ↑52%)                      Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58%                      ↑136%)                      Velpatasvir Cmax : ↑29% (↑7%                      ↑56%)                      Voxilaprevir AUC : ↑331%                      (↑276%                      ↑393%)                      Voxilaprevir Cmax : ↑342%                      (↑265%                      ↑435%)                      *Limiet voor gebrek aan farmacokinetische interactie 70-143%</p> <p>Het effect op atazanavir en ritonavir blootstelling is niet onderzocht.                      Verwachting:                      ↔ Atazanavir                      ↔ Ritonavir</p> <p>Het mechanisme van interactie tussen atazanavir/ritonavir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is inhibitie van OATP1B, Pgp en CYP3A</p>	<p>Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van atazanavir en voxilaprevir-bevattende geneesmiddelen de concentratie van voxilaprevir verhoogt. Gelijktijdige toediening van atazanavir met voxilaprevirbevattende behandeling wordt niet aanbevolen</p>

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 13**

<p><b>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags*)</p>	<p>Glecaprevir AUC: ↑553% (↑424% ↑714%) Glecaprevir C<sub>max</sub>: ↑306% (↑215% ↑423%) Glecaprevir C<sub>min</sub>: ↑1330% (↑885% ↑1970%) Pibrentasvir AUC: ↑64% (↑48% ↑82%) Pibrentasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑15% ↑45%) Pibrentasvir C<sub>min</sub>: ↑129% (↑95% ↑168%)</p> <p>* Effect van atazanavir en ritonavir op de eerste dosis van glecaprevir en pibrentasvir is gerapporteerd</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van atazanavir met glecaprevir/pibrentasvir is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk verhoogd risico op ALAT-verhogingen door een significante toename in glecaprevir en pibrentasvir plasmaconcentraties (zie rubriek 4.3)</p>
<p><b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</b></p>		
<p><i>Proteaseremmers:</i> Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en andere proteaseremmers is niet onderzocht, maar het is te verwachten dat het de blootstelling aan andere proteaseremmers verhoogt. Daarom wordt een dergelijke gelijktijdige toediening niet aanbevolen</p>		
<p><b>Ritonavir 100 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags)</p> <p>Onderzoek verricht bij met 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%)*</p> <p>* In een gecombineerde analyse werd atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg (n=33) vergeleken met atazanavir 400 mg zonder ritonavir (n=28). Het interactiemechanisme tussen atazanavir en ritonavir is CYP3A4-remming</p>	<p>Ritonavir 100 mg eenmaal daags wordt gebruikt als booster van de farmacokinetiek van atazanavir</p>
<p><b>Indinavir</b></p>	<p>Indinavir wordt geassocieerd met indirecte ongeconjugeerde hyperbilirubinemie door remming van UGT</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir en indinavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)</p>

**Gerenvoieerde versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 14**

<i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</i>		
<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 van ritonavir niet verwacht wordt dat het een significante invloed heeft 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>Van de gelijktijdige toediening van abacavir en atazanavir wordt niet verwacht dat het de blootstelling aan abacavir significant zal veranderen</p>	
<p><b>Didanosine (gebufferde tabletten) 200 mg/stavudine 40 mg, beide enkelvoudige dosis</b> (atazanavir 400 mg enkelvoudige dosis)</p>	<p>Atazanavir, gelijktijdige toediening met ddl+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 ddl+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>Concentraties atazanavir namen sterk af bij gelijktijdige toediening met didanosine (gebufferde tabletten) en stavudine. Het interactiemechanisme berust op een afgenomen oplosbaarheid</p>	<p>Didanosine dient op een nuchtere maag te worden ingenomen 2 uur nadat atazanavir met voedsel is ingenomen. Van de gelijktijdige toediening van stavudine met atazanavir wordt niet verwacht dat het de blootstelling aan stavudine significant zal veranderen</p>

**Gerenvoieerde versie**

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Bladzijde : 15</b>
	<p>van atazanavir bij toenemende pH, gerelateerd aan de aanwezigheid van een zuurremmer in de gebufferde didanosinetabletten. Er werden geen significante effecten op didanosine- en stavudineconcentraties waargenomen</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%)</p> <p>Er werd geen significant effect op de concentraties atazanavir waargenomen bij gelijktijdige toediening met maagsapresistent didanosine, maar bij inname met voedsel nam de didanosineconcentratie af</p>	
<p><b>Tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat is gelijk aan 245 mg tenofovirdisoproxil</p> <p>Onderzoek verricht bij met 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 verscheidene klinische onderzoeken werd atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg gelijktijdig toegediend met tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg (n=39) vergeleken met atazanavir/ritonavir 300 mg/100 mg (n=33).</p> <p>De werkzaamheid van</p>	<p>Bij gelijktijdige toediening met tenofovirdisoproxilfumaraat wordt aanbevolen om atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg en tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg te geven (allemaal als een enkelvoudige dosis samen met voedsel)</p>

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 16**

	<p>atazanavir/ritonavir in combinatie met tenofovirdisoproxilfumaraat bij eerder behandelde patiënten werd aangetoond in klinisch onderzoek 045 en bij behandelingsnaïeve patiënten in klinisch onderzoek 138 (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Het interactiemechanisme tussen atazanavir en tenofovirdisoproxilfumaraat is onbekend</p>	
<p><b>Tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat is gelijk aan 245 mg tenofovirdisoproxil</p>	<p>Tenofovirdisoproxilfumaraat AUC ↑37% (↑30% ↑45%) Tenofovirdisoproxilfumaraat C<sub>max</sub> ↑34% (↑20% ↑51%) Tenofovirdisoproxilfumaraat C<sub>min</sub> ↑29% (↑21% ↑36%)</p>	<p>Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op met tenofovirdisoproxilfumaraat-geassocieerde bijwerkingen, waaronder renale afwijkingen</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 ('s avonds): allemaal ingenomen met voedsel Atazanavir AUC ↔0% (↓9% ↑10%)* Atazanavir C<sub>max</sub> ↑17% (↑8% ↑27%)* 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 Atazanavir AUC ↔6% (↓10% ↑26%)*/** Atazanavir C<sub>max</sub> ↔9% (↓5% ↑26%)*/** Atazanavir C<sub>min</sub> ↔12% (↓16% ↑49%)*/** * Indien vergeleken met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags 's avonds</p>	



**Gerenvooidere versie**

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b> <b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b> <b>Bladzijde : 17</b>
	zonder efavirenz. Deze afname van atazanavir $C_{min}$ heeft mogelijk een negatieve invloed op de werkzaamheid van atazanavir. Het interactiemechanisme van efavirenz/atazanavir is CYP3A4-inductie ** Gebaseerd op historische vergelijking	
<b>Nevirapine 200 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)  Onderzoek verricht bij met hiv geïnfecteerde patiënten	Nevirapine AUC ↑26% (↑17% ↑36%) Nevirapine $C_{max}$ ↑21% (↑11% ↑32%) Nevirapine $C_{min}$ ↑35% (↑25% ↑47%)  Atazanavir AUC ↓19% (↓35% ↑2%)* Atazanavir $C_{max}$ ↔2% (↓15% ↑24%)* Atazanavir $C_{min}$ ↓59% (↓73% ↓40%)*  * Indien vergeleken met atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg zonder nevirapine. Deze afname van atazanavir $C_{min}$ heeft mogelijk een negatieve invloed op de werkzaamheid van atazanavir. Het interactiemechanisme van nevirapine/atazanavir is CYP3A4-inductie	Gelijktijdige toediening van nevirapine en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
<i>Integraseremmers</i>		
<b>Raltegravir 400 mg tweemaal daags</b> (atazanavir/ritonavir)	Raltegravir AUC ↑ 41% Raltegravir $C_{max}$ ↑ 24% Raltegravir $C_{12uur}$ ↑ 77%  Het mechanisme is UGT1A1-remming	Er is geen dosisaanpassing nodig voor raltegravir
<b>ANTIBIOTICA</b>		

Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 18**

<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%)</p> <p>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%)</p> <p>Atazanavir AUC ↑28% (↑16% ↑43%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↔6% (↓7% ↑20%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↑91% (↑66% ↑121%)</p> <p>Een dosisverlaging van claritromycine kan leiden tot subtherapeutische concentraties van 14-OH claritromycine. Het interactiemechanisme van claritromycine/atazanavir is 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>Er werd geen significant effect op de concentraties atazanavir waargenomen</p>	<p>Ketoconazol en itraconazol dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt met atazanavir/ritonavir; hoge doses van ketoconazol en itraconazol (&gt; 200 mg/dag) worden niet aanbevolen</p>
<p><b>Itraconazol</b></p>	<p>Itraconazol is net als ketoconazol zowel een potente remmer als een substraat voor CYP3A4. Gebaseerd op gegevens verkregen met andere boosted PI's en ketoconazol, waarbij de AUC van ketoconazol een 3-voudige toename vertoonde,</p>	

Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 19**

	wordt verwacht dat atazanavir/ritonavir de ketoconazol- of itraconazolconcentraties laat stijgen	
<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%) Voriconazol C<sub>max</sub> ↓10% (↓22% ↓4%) Voriconazol C<sub>min</sub> ↓39% (↓49% ↓28%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓12% (↓18% ↓5%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓13% (↓20% ↓4%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓20% (↓28% ↓10%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓12% (↓17% ↓7%) Ritonavir C<sub>max</sub> ↓9% (↓17% ↔0%) Ritonavir C<sub>min</sub> ↓25% (↓35% ↓14%)</p> <p>Bij de meeste patiënten met ten minste één functioneel CYP2C19-allel is een daling van de blootstelling aan zowel voriconazol- als atazanavir te verwachten</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen, tenzij een evaluatie van het voordeel/risico voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt (zie rubriek 4.4)</p> <p>Op het moment dat behandeling met voriconazol nodig is, dient, indien mogelijk, het CYP2C19-genotype van de patiënt bepaald te worden</p> <p>Indien de combinatie 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 voriconazol- (klinische verschijnselen) als atazanavireffectiviteit (virologische respons) aanbevolen</li> <li>- bij patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige controle van klinische en laboratoriumgegevens op</li> </ul>
<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%) Voriconazol C<sub>max</sub> ↑438% (↑355% ↑539%) Voriconazol C<sub>min</sub> ↑765% (↑571% ↑1.020%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓20% (↓35% ↓3%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓19% (↓34%</p>	<p>- bij patiënten zonder een functioneel CYP2C19-allel wordt zorgvuldige controle van klinische en laboratoriumgegevens op</p>

Gerenvoieerde versie

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b> <b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b> <b>Bladzijde : 20</b>
	<p>↔0,2%)                      Atazanavir C<sub>min</sub> ↓ 31 % (↓46 %                      ↓13%)</p> <p>Ritonavir AUC ↓11% (↓20%                      ↓1%)                      Ritonavir C<sub>max</sub> ↓11% (↓24%                      ↑4%)                      Ritonavir C<sub>min</sub> ↓19% (↓35% ↑1%)</p> <p>Bij een klein aantal patiënten                      zonder een functioneel                      CYP2C19-allel zijn significant                      verhoogde blootstellingen aan                      voriconazol te verwachten</p>	<p>voriconazol-gerelateerde                      bijwerkingen aanbevolen</p> <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)	<p>Rifabutine AUC ↑48% (↑19%                      ↑84%) **                      Rifabutine C<sub>max</sub> ↑149% (↑103%                      ↑206%) **                      Rifabutine C<sub>min</sub> ↑40% (↑5%                      ↑87%) **</p> <p>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%) **</p> <p>** Indien vergeleken met                      rifabutine 150 mg eenmaal daags                      alleen. Totaal rifabutine en 25-O-                      desacetyl-rifabutine                      AUC ↑119% (↑78% ↑169%).</p>	<p>Indien gegeven met atazanavir                      is de aanbevolen dosering van                      rifabutine 150 mg 3 keer per                      week op vaste dagen                      (bijvoorbeeld maandag-                      woensdag-vrijdag).                      Uitgebreidere controle op aan                      rifabutinegerelateerde                      bijwerkingen waaronder                      neutropenie en uveïtis is                      geboden vanwege een te                      verwachten verhoogde                      blootstelling aan rifabutine.                      Verdere dosisverlaging van                      rifabutine naar 150 mg                      tweemaal per week op vaste                      dagen is aanbevolen voor                      patiënten door wie de dosering                      van 150 mg 3 keer per week                      niet wordt verdragen. Men</p>

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 21**

	In eerdere onderzoeken werd de farmacokinetiek van atazanavir niet gewijzigd door rifabutine	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, aldus 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 72% van de atazanavir AUC kan veroorzaken, hetgeen kan leiden tot virologisch falen en resistentie-ontwikkeling. Pogingen om de verlaagde blootstelling te boven te komen door de dosis 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 lurasidongerelateerde toxiciteit verhoogt (zie rubriek 4.3)

Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
 harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 januari 2021

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 22

**ZUURREMMERS**

*H<sub>2</sub>-receptorantagonisten*

**Zonder tenofovir**

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken bij de aanbevolen dosering van 300 mg/100 mg eenmaal daags

**Famotidine 20 mg tweemaal daags**

Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%)  
 Atazanavir C<sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%)  
 Atazanavir C<sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)

**Famotidine 40 mg tweemaal daags**

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 in een verhoogde dosering van 400 mg/100 mg eenmaal daags

**Famotidine 40 mg tweemaal daags**

Atazanavir AUC ↔3% (↓14% ↑22%)  
 Atazanavir C<sub>max</sub> ↔2% (↓13% ↑8%)  
 Atazanavir C<sub>min</sub> ↓14% (↓32% ↑8%)

**Voor patiënten die geen tenofovir gebruiken:** indien atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg gelijktijdig met een H<sub>2</sub>-receptorantagonist wordt toegediend, dient een dosis equivalent aan 20 mg famotidine tweemaal daags niet te worden overschreden. Indien er een hogere dosis van een H<sub>2</sub>-receptorantagonist noodzakelijk is (bijv. famotidine 40 mg tweemaal daags of equivalent) kan een toename van de atazanavir/ritonavirdosering overwogen worden van 300 mg/100 mg naar 400 mg/100 mg

**Met tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags (gelijk aan 245 mg tenofovirdisoproxil)**

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken in de aanbevolen dosering van 300 mg/100 mg eenmaal daags

**Famotidine 20 mg tweemaal daags**

Atazanavir AUC ↓21% (↓34% ↓4%)\*  
 Atazanavir C<sub>max</sub> ↓21% (↓36% ↓4%)\*  
 Atazanavir C<sub>min</sub> ↓19% (↓37% ↑5%)\*

**Famotidine 40 mg tweemaal daags**

Atazanavir AUC ↓24% (↓36% ↓11%)\*  
 Atazanavir C<sub>max</sub> ↓23% (↓36% ↓8%)\*  
 Atazanavir C<sub>min</sub> ↓25% (↓47% ↓11%)\*

**Voor patiënten die tenofovirdisoproxilfumaraat gebruiken:** Indien atazanavir/ritonavir gelijktijdig met zowel tenofovirdisoproxilfumaraat als een H<sub>2</sub>-receptorantagonist wordt toegediend, dan wordt 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

Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 23**

	↑7%)*	
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die atazanavir/ritonavir gebruiken in een verhoogde dosering van 400 mg/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%)*	
<b>Famotidine 40 mg tweemaal Daags</b>	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 concentratie atazanavir 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 H <sub>2</sub> -blokkers	
<i>Protonpompremmers</i>		
<b>Omeprazol 40 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Atazanavir ( 's ochtends): 2 uur na omeprazol Atazanavir AUC ↓61% (↓65% ↓55%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓66% (↓62%	Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir en protonpompremmers wordt niet aanbevolen. Indien de combinatie onvermijdbaar

Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 24**

	<p>↓49%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓65% (↓71% ↓59%)</p>	geacht wordt, wordt zorgvuldige klinische controle aanbevolen samen met een verhoging van de dosis atazanavir naar 400 mg met 100 mg ritonavir.
<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 mg/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>	Protonpompremmerdoses vergelijkbaar met omeprazol 20 mg dienen niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4)
<i>Antacida</i>		
<p><b>Antacida en geneesmiddelen die buffers bevatten</b></p>	<p>Verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir kunnen het gevolg zijn van een verhoogde pH in de maag indien antacida, waaronder gebufferde geneesmiddelen, worden</p>	<p>Atazanavir dient te worden toegediend 2 uur voor of 1 uur na het gebruik van antacida of gebufferde geneesmiddelen</p>



Gerenvooidere versie

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Bladzijde : 25</b>
	toegediend met atazanavir	
<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>		
<i>Direct werkende orale anticoagulantia (DOAC's)</i>		
<b>Apixaban</b> <b>Rivaroxaban</b>	Mogelijk verhoogde concentraties apixaban en rivaroxaban, wat kan leiden tot een hoger risico op bloeding. Het interactiemechanisme berust op remming van CYP3A4 en P-gp door atazanavir/ritonavir  Ritonavir is een sterke remmer van zowel CYP3A4 als P-gp  Atazanavir is een remmer van CYP3A4. De mogelijke remming van P-gp door atazanavir is onbekend en kan niet worden uitgesloten	Gelijktijdig gebruik van apixaban of rivaroxaban en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen
<b>Dabigatran</b>	Mogelijk verhoogde dabigatranconcentraties wat kan leiden tot een hoger risico op bloeding. Het interactiemechanisme is P-gp-remming  Ritonavir is een sterke P-gp-remmer  Mogelijke P-gp-remming door atazanavir is onbekend en kan niet worden uitgesloten	Gelijktijdig gebruik van dabigatran en atazanavir met ritonavir wordt niet aanbevolen
<b>Edoxaban</b>	Mogelijk verhoogde edoxabanconcentraties wat kan leiden tot een hoger risico op	Wees voorzichtig wanneer edoxaban wordt gebruikt met atazanavir.

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 26**

	<p>bloeding. Het interactiemechanisme berust op P-gp-remming door atazanavir/ritonavir</p> <p>Ritonavir is een sterke P-gp-remmer</p> <p>Mogelijke P-gp-remming door atazanavir is onbekend en kan niet worden uitgesloten</p>	<p>Raadpleeg rubriek 4.2 en 4.5 van de SPC van edoxaban voor de juiste doseringsaanbevelingen voor edoxaban voor gelijktijdig gebruik met P-gp-remmers</p>
<i>Vitamine K-antagonisten</i>		
<b>Warfarine</b>	<p>Gelijktijdig gebruik met atazanavir kan mogelijk warfarineconcentraties verhogen of verlagen</p>	<p>Het wordt aanbevolen om de International Normalised Ratio (INR) zorgvuldig te controleren gedurende de behandeling met atazanavir, vooral bij start van de behandeling</p>
<b>ANTI-EPILEPTICA</b>		
<b>Carbamazepine</b>	<p>Atazanavir kan mogelijk leiden tot een toename in de plasmaspiegels van carbamazepine vanwege CYP3A4-remming. Door het carbamazepine-inducerend effect kan een vermindering aan atazanavirblootstelling niet uitgesloten worden</p>	<p>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</p>
<b>Fenytoïne, fenobarbital</b>	<p>Ritonavir kan mogelijk tot een afname in de plasmaspiegels van fenytoïne en/of fenobarbital leiden vanwege CYP2C9- en CYP2C19-inductie. Wegens het inducerend effect van fenytoïne/fenobarbital kan een vermindering van atazanavirblootstelling niet uitgesloten worden</p>	<p>Fenobarbital en fenytoïne dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met atazanavir/ritonavir</p> <p>Indien atazanavir/ritonavir gelijktijdig wordt toegediend met hetzij fenytoïne hetzij fenobarbital kan mogelijk een dosisaanpassing van fenytoïne of fenobarbital nodig zijn</p>

**Gerenvooidere versie**

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b> <b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b> <b>Bladzijde : 27</b>
		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, de concentraties lamotrigine 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 irinotecangerelateerde bijwerkingen
<i>Immunosuppressiva</i>		
<b>Ciclosporine</b> <b>Tacrolimus</b> <b>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,</b> <b>Systemisch toegediend</b> <b>lidocaïne,</b> <b>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)

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 28**

<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 geen significante effecten op atazanavirconcentraties waargenomen. Er was een toename in het maximum PR-interval vergeleken met atazanavir alleen. Gelijktijdige toediening 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 gelijktijdig met atazanavir wordt toegediend
<b>CORTICOSTEROÏDEN</b>		
<b>Fluticasonpropionaat intranasaal 50 mcg 4 maal daags gedurende 7 dagen</b>	Fluticasonpropionaat plasmawaarden namen significant toe, terwijl de	Gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir en deze glucocorticoïden wordt niet

**Gerenvoieerde versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 29**

(ritonavir 100 mg capsules tweemaal daags)	intrinsieke cortisolwaarden afnemen met ongeveer 86% (90% betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Grotere effecten kunnen worden verwacht indien fluticasonpropionaat wordt geïnhaleerd. Systemische corticosteroid-effecten waaronder het syndroom van Cushing en remming van de bijnierschors zijn gemeld bij patiënten die ritonavir kregen en fluticasonpropionaat inhaleerden of intranasaal toegediend kregen; dit kan ook optreden met andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via de P450 3A-route, bijv. budesonide. De effecten van hoge systemische fluticasonblootstelling op ritonavir-plasmawaarden zijn nog onbekend. Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming	aanbevolen tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een dosisreductie van het glucocorticoïd, moet worden overwogen met nauwgezette controle van de lokale en systemische effecten, of een overstap naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclometason) dient te worden overwogen. Bovendien kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt
--	---	---

**ERECTIELE DISFUNCTIE**

*PDE5-remmers*

<b>Sildenafil, tadalafil, vardenafil</b>	Sildenafil, tadalafil en vardenafil worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdige toediening met atazanavir kan leiden tot verhoogde concentraties van de PDE5-remmer en een toename van PDE5-geassocieerde bijwerkingen waaronder hypotensie, visusstoornissen en priapisme. Dit interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming	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 gelijktijdige toediening van atazanavir met sildenafil
--	---	---

**PLANTAARDIGE PRODUCTEN**

<b>St. Janskruid (Hypericum</b>	Van gelijktijdig gebruik van St.	Gelijktijdige toediening van
---------------------------------	----------------------------------	------------------------------

**Gerenvooidere versie**

<p><b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b>  <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b>  <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b>  <b>harde capsules</b></p>		
<p><b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b></p>		<p><b>Datum : 25 januari 2021</b></p>
<p><b>1.3.1 : Productinformatie</b></p>		<p><b>Bladzijde : 30</b></p>
<p><b>perforatum)</b></p>	<p>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>atazanavir en middelen die St. Janskruid bevatten, is gecontra-indiceerd</p>
<p><b>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</b></p>		
<p><b>Ethinylestradiol 25 mcg + 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%)</p> <p>Norgestimaat AUC ↑85% (↑67% ↑105%)  Norgestimaat C<sub>max</sub> ↑68% (↑51% ↑88%)  Norgestimaat C<sub>min</sub> ↑102% (↑77% ↑131%)</p> <p>Hoewel de concentratie van ethinylestradiol was verhoogd bij gebruik van atazanavir alleen, door zowel UGT- als CYP3A4-remming door atazanavir, is het netto effect van atazanavir/ritonavir een afname van ethinylestradiolspiegels door het inducerende effect van ritonavir</p> <p>De stijging in progesterageenblootstelling kan leiden tot gerelateerde bijwerkingen (bijv. insulineresistentie, dyslipidemie, acne en 'spotting') en kan</p>	<p>Indien een oraal anticonceptivum samen met atazanavir/ritonavir wordt gebruikt, wordt het aanbevolen dat het oraal anticonceptivum ten minste 30 mcg 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 progesterageen dan norgestimaat bevatten, is niet onderzocht en dient daarom te worden vermeden. Een alternatieve betrouwbare anticonceptiemethode wordt aanbevolen</p>

Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 31**

	daardoor mogelijk van invloed zijn op de therapietrouw	
<b>Ethinylestradiol 35 mcg + norethindron</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	<p>Ethinylestradiol AUC ↑48% (↑31% ↑68%) Ethinylestradiol C<sub>max</sub> ↑15% (↓1% ↑32%) Ethinylestradiol C<sub>min</sub> ↑91% (↑57% ↑133%)</p> <p>Norethindron AUC ↑110% (↑68% ↑162%) Norethindron C<sub>max</sub> ↑67% (↑42% ↑196%) Norethindron C<sub>min</sub> ↑262% (↑157% ↑409%)</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>	
<b>LIPIDENMODIFICERENDE MIDDELEN</b>		
<i>HMG-CoA-reductaseremmers</i>		
<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	Gelijktijdige toediening 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, dient de laagst mogelijke dosis van atorvastatine te worden toegediend onder zorgvuldige monitoring (zie rubriek 4.4)

**Gerenvooiderde versie**

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Bladzijde : 32</b>
<b>Pravastatine</b> <b>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 moet in acht worden genomen
<i>Andere lipidenmodificerende middelen</i>		
<b>Lomitapide</b>	Lomitapide is sterk afhankelijk van CYP3A4 voor metabolisme en gelijktijdige toediening met atazanavir en ritonavir leidt mogelijk tot verhoogde concentraties	Gelijktijdige toediening van lomitapide en atazanavir met ritonavir is gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk risico op duidelijk verhoogde transaminasespiegels en hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3)
<b>INHALATIEBËTA-AGONISTEN</b>		
<b>Salmeterol</b>	Gelijktijdige toediening 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 (indien gegeven met	Gelijktijdige toediening van atazanavir met ritonavir maakt nauwkeurige klinische controle op sedatie en cognitieve effecten noodzakelijk. Een dosisverlaging van buprenorfine kan worden overwogen



**Gerenvoieerde versie**

<p><b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b>  <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b>  <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b>  <b>harde capsules</b></p>		
<p><b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b></p>		<p><b>Datum : 25 januari 2021</b></p>
<p><b>1.3.1 : Productinformatie</b></p>		<p><b>Bladzijde : 33</b></p>
	<p>ritonavir) werd niet significant beïnvloed</p>	
<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 significant effect op de methadonconcentratie liet zien, 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><b>Sildenafil</b></p>	<p>Gelijktijdige toediening met atazanavir kan resulteren in verhoogde concentraties van de PDE5-remmer en een toename van met 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 het 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. Gelijktijdige toediening met atazanavir kan leiden tot een grote toename van de concentratie van deze benzodiazepines. Er zijn geen geneesmiddeleninteractiestudies verricht met betrekking tot gelijktijdige toediening van atazanavir samen met benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens van andere CYP3A4-remmers kan worden verwacht</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atazanavir met triazolam of oraal toegediende midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3), tevens is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van atazanavir en parenteraal midazolam. Indien atazanavir gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit te gebeuren op een intensive care afdeling (IC) of een vergelijkbare omgeving</p>

## Gerenvooiderde versie

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG ATAZANAVIR TEVA 200 MG ATAZANAVIR TEVA 300 MG harde capsules</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>		<b>Datum : 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>		<b>Bladzijde : 34</b>
	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	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, vooral als meer dan een enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend

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

Dezelfde aanbevelingen zullen gelden voor geneesmiddeleninteracties, behalve:

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

### Pediatrie 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

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 januari 2021

#### 1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 35

dieronderzoeken duiden niet op reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van atazanavir 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 mg/100 mg of 400 mg/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 mg/100 mg en 13 van de 21 vrouwen (62%) op atazanavir/ritonavir 400 mg/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 atazanavir met ritonavir toegediend aan de moeder tijdens de zwangerschap de fysiologische hyperbilirubinemie zal verergeren en zal leiden tot kernicterus bij neonaten en zuigelingen. Tijdens de prepartumperiode dient aanvullende monitoring te worden overwogen.

### **Borstvoeding**

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

### **Vruchtbaarheid**

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

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

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat duizeligheid is gemeld tijdens behandeling met atazanavirbevattende behandelingschema's.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 januari 2021

#### 1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 36

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.

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 welke bij atazanavir met ritonavir vaker 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 regimes 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).

#### Tabel met een samenvatting van bijwerkingen

De beoordeling van bijwerkingen van atazanavir is gebaseerd op veiligheidsgegevens uit klinische studies en postmarketingervaring. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

#### **Psychische stoornissen**

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

#### **Oogaandoeningen**

#### **Hartaandoeningen**

soms: overgevoeligheid

soms: gewicht verlaagd, gewichtstoename, anorexie, verhoogde eetlust

soms: depressie, desoriëntatie, angst, insomnia, slaapstoornis, abnormale dromen

vaak: hoofdpijn

soms: perifere neuropathie, syncope, amnesie, duizeligheid, somnolentie, dysgeusie

vaak: icterus van het oog

soms: torsades de pointes<sup>a</sup>

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 januari 2021**

**Bladzijde : 37**

***Bloedvataandoeningen***

***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

zelden: verlengd QTc-interval<sup>a</sup>, oedeem, hartklopping  
soms: hypertensie  
soms: dyspneu

***Maagdarmsstelselaandoeningen***

vaak: braken, diarree, buikpijn, nausea, dyspepsie  
soms: pancreatitis, gastritis, abdominale distensie, aftoïde stomatitis, flatulentie, droge mond

***Lever- en galaandoeningen***

vaak: geelzucht  
soms: hepatitis, cholelithiase<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 hiderupties<sup>a,b</sup>, geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS syndroom)<sup>a,b</sup>, angio-oedeem<sup>a</sup>, urticaria, alopecia, pruritus;  
zelden: Stevens-Johnson-syndroom<sup>a,b</sup>, vesiculobulleuze huiduitslag, eczeem, vasodilatatie  
soms: spieratrofie, artralgie, myalgie  
zelden: myopathie

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

***Nier- en urinewegaandoeningen***

soms: nefrolithiase<sup>a</sup>, hematurie, proteïnurie, pollakisurie, interstitiële nefritis, chronische nieraandoening<sup>a</sup>  
zelden: nierpijn

***Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen***

soms: gynaecomastie

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

vaak: vermoeidheid  
soms: borstkaspijn, malaise, pyrexie, asthenie  
zelden: loopstoornis

<sup>a</sup> Deze bijwerkingen werden gevonden tijdens postmarketing-surveillance, de frequenties werden echter geschat door middel van een statistische berekening gebaseerd op het totale 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 informatie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

#### **1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 38**

Bij met hiv geïnficeerde 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 infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

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

#### Metabole parameters

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

#### Huiduitslag en gerelateerde aandoeningen

Huiduitslag bestaat meestal uit lichte tot matige maculo-papuleuze huidrupties die optreden binnen 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 het gebruik van atazanavir (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 atazanavir 300 mg eenmaal daags met 100 mg ritonavir eenmaal daags met een gemiddelde duur van 95 weken, had 53% een verhoging van totaal bilirubine graad 3-4. Bij behandelingsnaïeve patiënten die behandeld werden met atazanavir 300 mg eenmaal daags met 100 mg ritonavir eenmaal daags, 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 regimes met atazanavir en één of meer NRTI's hadden, omvatten: verhoogd creatininekinase (7%), verhoogd alanineaminotransferase/serumglutaminepyruvaattransaminase (ALAT/SGPT) (5%), lage neutrofielen (5%), verhoogd aspartaataminotransferase/serumglutamineoxaloacetaattransaminase (ASAT/SGOT) (3%) en verhoogd lipase (3%).

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

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 39**

### Pediatrische patiënten

In een klinische studie AI424-020 werden pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot jonger dan 18 jaar die ofwel het poeder voor oraal gebruik ofwel de capsuleformulering ontvingen gemiddeld 115 weken met atazanavir behandeld. Het veiligheidsprofiel in deze studie was over het geheel genomen vergelijkbaar met dat gezien bij volwassenen. Zowel asymptomatische eerstegraads (23%) en tweedegraads (1%) atrioventriculaire blokkades werden gemeld bij pediatrische patiënten. De meest frequent gemelde laboratoriumafwijking bij pediatrische patiënten die atazanavir kregen 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 pediatriche 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 sterfgevallen gemeld. Het veiligheidsprofiel in deze studies was over het algemeen vergelijkbaar met dat gezien in eerdere studies bij pediatriche en volwassen patiënten. De meest frequent gemelde laboratoriumafwijkingen bij pediatriche patiënten die atazanavir poeder voor oraal gebruik kregen, 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 in de pancreas gelegen oorsprong. Verhoging van de ALAT-spiegels werd vaker gemeld bij pediatriche 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 atazanavir 400 mg eenmaal daags kregen, waren er 177 tevens geïnfecteerd met chronische hepatitis B of C, en van de 655 patiënten die atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags kregen, waren 97 patiënten tevens geïnfecteerd met chronische hepatitis B of C.

Patiënten met een co-infectie hadden een grotere kans om op baseline verhogingen van de levertransaminases te hebben dan patiënten zonder chronische virale hepatitis. 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 regimes 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 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

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

#### **1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 40**

hoge doseringen die leiden tot hoge blootstellingen aan het geneesmiddel, kunnen geelzucht als gevolg van indirecte (onconjugeerde) hyperbilirubinemie (zonder geassocieerde veranderingen in leverfunctietesten) of PR-intervalverlenging worden gezien (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Atazanavir is een azapeptide hiv-1 proteaseremmer (PI). De verbinding blokkeert selectief de virusspecifieke bewerking van virale gag-pol eiwitten in hiv-1-geïnfecteerde cellen en voorkomt zo de vorming van rijpe virionen en infectie van andere cellen.

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

#### **Resistentie**

##### *Antiretrovirale behandelingsnaïeve volwassen patiënten*

In klinische studies met antiretrovirale behandelingsnaïeve patiënten behandeld met unboosted atazanavir, is de I50L substitutie, soms in combinatie met een A71V verandering, de kenmerkende resistentiesubstitutie van atazanavir. Resistentieniveaus voor atazanavir varieerden van 3,5- tot 29-voudig zonder aanwijzing voor fenotypische kruisresistentie tegen andere proteaseremmers (PI). In klinische studies met antiretrovirale behandelingsnaïeve patiënten behandeld met boosted atazanavir, is de 150L 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.



## Gerenvooiderde versie

ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 januari 2021

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 41

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

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

<sup>a</sup> Aantal patiënten met gepaarde genotypes geklassificeerd 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, atazanavir + ritonavir of atazanavir + saquinavir resistentie tegen atazanavir te hebben ontwikkeld. Van de 60 isolaten van patiënten behandeld met atazanavir of atazanavir + ritonavir, vertoonden er 18 (30%) het I50L fenotype, welke eerder beschreven werd bij behandelingsnaïeve patiënten.

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

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

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

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

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

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

## Klinische resultaten

### *Bij antiretrovirale behandelingsnaïeve volwassen patiënten*

Onderzoek 138 is een internationaal gerandomiseerd, open-label, multicenter, prospectief onderzoek met behandelingsnaïeve patiënten waarin atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) vergeleken

**Gerenvooiderde versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 42**

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% BI] <sup>d</sup>	Week 48: 1,7% [-3,8%, 7,1%] Week 96: 6,1% [0,3%, 12,0%]			
Per protocolanalyse <sup>e</sup>	86 (n=392 <sup>f</sup> )	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Geschat verschil <sup>e</sup> [95% BI]	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)	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)	80 (n=228)
<b>HIV-RNA gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, log<sup>10</sup> 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 t.o.v. 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	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)

## Gerenvooiderde versie

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 200 MG</b> <b>ATAZANAVIR TEVA 300 MG</b> <b>harde capsules</b>				
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>			<b>Datum</b>	<b>: 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>			<b>Bladzijde</b>	<b>: 43</b>

kopieën/ml				
≥100.000 kopieën/ml	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

<sup>a</sup> Gemiddeld CD4-celaantal 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 protocolanalyse: 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 met 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 + ritonavirgroep 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 stopzettingen van de behandeling in de unboosted atazanavir-groep (1 vs. 4 patiënten in de atazanavir + ritonavir-groep). Er was minder hyperbilirubinemie en geelzucht in de unboosted atazanavirgroep 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 regimes die minimaal één PI, NRTI en NNRTI bevatten. Hierin werd atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) en atazanavir/saquinavir (400 mg/1.200 mg eenmaal daags) werd

**Gerenvooiderde versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 44**

vergeleken met lopinavir + ritonavir (400 mg/100 mg vaste dosiscombinatie 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 48a 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)	n.v.t.	n.v.t.
<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)	n.v.t.	n.v.t.
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	n.v.t.	n.v.t.
≥4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	n.v.t.	n.v.t.
<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)	n.v.t.	n.v.t.

<sup>a</sup> Het gemiddelde CD4-celaantal op baseline 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

## Gerenvooiderde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 45**

patiënten met HIV-RNA < 400 kopieën/ml was 53% en 43% voor ATV/RTV en 54% en 46% voor LPV/RTV op respectievelijk week 48 en 96.

<sup>g</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.

n.v.t. = niet van toepassing.

Na 48 weken behandeling waren de gemiddelde wijzigingen ten opzichte van de baseline van HIV-RNA spiegels voor atazanavir + ritonavir en voor lopinavir + ritonavir gelijkwaardig (niet-inferieur). Vergelijkbare resultaten werden verkregen met de "last observation carried forward" methode van analyse (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" methode van analyse. Bij "as-treated" analyse, met exclusie van ontbrekende waarden, was het percentage patiënten met HIV RNA < 400 kopieën/ml (< 50 kopieën/ml) in de atazanavir + ritonavir-arm 84% (72%) en in de lopinavir + ritonavir-arm 82% (72%). Het is belangrijk op te merken dat op het moment van de 96-weeken analyse 48% van alle patiënten nog in de studie zaten.

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

### *Pediatrische patiënten*

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

De klinische gegevens verkregen uit deze studie zijn ontoereikend ter ondersteuning van het gebruik van atazanavir (met of zonder ritonavir) bij kinderen jonger dan 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 celtaal 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 was op baseline 4,67 log<sub>10</sub> kopieën/ml (variërend van: 3,70 tot 5,00 log<sub>10</sub> kopieën/ml). Bij voorbehandelde pediatrische patiënten was het gemiddelde CD4 celtaal 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 was op baseline 4,09 log<sup>10</sup>

## Gerenvoieerde versie

<b>ATAZANAVIR TEVA 150 MG ATAZANAVIR TEVA 200 MG ATAZANAVIR TEVA 300 MG harde capsules</b>	
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>	<b>Datum : 25 januari 2021</b>
<b>1.3.1 : Productinformatie</b>	<b>Bladzijde : 46</b>

kopieën/ml (variërend van 3,28 tot 5,00 log<sup>10</sup> kopieën/ml).

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

Parameter	Behandelingsnaïef atazanavir capsules/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) n=16	Voorbehandeld atazanavir capsules/ritonavir (300 mg/100 mg eenmaal daags) n=25
<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 t.o.v. 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	n.v.t.	27 (4/15)
3	n.v.t.	-
≥ 4	n.v.t.	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.

n.v.t. = niet van toepassing.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

**Absorptie:** bij met hiv geïnficeerde 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 4466 (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 44185 (51%) ng•uur/ml.

Bij met hiv geïnficeerde patiënten (n=13) produceerde meervoudige doseringen van atazanavir 400 mg (zonder ritonavir) eenmaal daags met voedsel een geometrisch gemiddelde (CV%) voor atazanavir

## Gerenvooide versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 47**

$C_{max}$  van 2298 (71) ng/ml, met tijd tot  $C_{max}$  van ongeveer 2,0 uur. Het geometrische gemiddelde (CV%) van atazanavir  $C_{min}$  en AUC waren respectievelijk 120 (109) ng/ml en 14874 (91) ng•h/ml.

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

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

**Biotransformatie**: studies bij de mens en *in vitro* studies waarbij humane levermicrosomen zijn gebruikt, hebben laten zien dat atazanavir voornamelijk wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4 isoenzym in geoxygeneerde metabolieten. De metabolieten worden daarna uitgescheiden in de gal als ofwel vrije ofwel geglycuronideerde metabolieten. Aanvullende minder belangrijke metabole routes zijn N-dealkylering en hydrolyse. Twee mindere metabolieten van atazanavir zijn gedetecteerd in het plasma. Geen van de metabolieten toonden *in vitro* antivirale activiteit.

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

### Speciale populaties

**Verminderde nierfunctie**: bij gezonde personen was de renale uitscheiding van onveranderd atazanavir ongeveer 7% van de toegediende dosis. Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over atazanavir met ritonavir bij patiënten met nierinsufficiëntie. Atazanavir (zonder ritonavir) is onderzocht bij volwassen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (n=20), waaronder patiënten die

**Gerenvoieerde versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 25 januari 2021****1.3.1 : Productinformatie****Bladzijde : 48**

hemodialyse krijgen, bij meervoudige doses van 400 mg eenmaal daags. Alhoewel deze studie zijn beperkingen had (bijv. de ongebonden concentraties geneesmiddel is niet bestudeerd), suggereerden de resultaten dat de farmacokinetische parameters van atazanavir verlaagd waren met 30% tot 50% bij patiënten die hemodialyse ondergingen vergeleken met 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  $AUC_{(0-\infty)}$  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 belangrijke 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 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 met hiv geïnfecteerde zwangere vrouwen die gegeten hebben**

Farmacokinetische parameter	atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg		
	2e trimester (n=9)	3e trimester (n=20)	Post partum <sup>a</sup> (n=36)
$C_{max}$ ng/ml Geometrisch gemiddelde (CV%)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
AUC ng·uur/ml Geometrisch gemiddelde (CV%)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)
$C_{min}$ ng/ml <sup>b</sup> Geometrisch gemiddelde (CV%)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)



## Gerenvooidere versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 200 MG**  
**ATAZANAVIR TEVA 300 MG**  
**harde capsules**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

#### **1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 januari 2021**

**Bladzijde : 49**

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

<sup>b</sup>  $C_{min}$  is de concentratie 24 uur na toediening.

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In toxiciteitstudies 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 in de lever waren groter of gelijk aan de blootstellingen die werden gezien bij personen die eenmaal daags 400 mg kregen. Bij vrouwtjesmuizen was de blootstelling aan atazanavir in 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 bij ratten, maar niet bij muizen of honden.

Tijdens *in vitro* studies werd gekloond humaan cardiaal kaliumkanaal (hERG) met 15% geremd bij een concentratie (30  $\mu$ M) atazanavir die overeenkwam met een 30-voudige vrije geneesmiddelconcentratie van de humane  $C_{max}$ . Vergelijkbare concentraties atazanavir verhoogden in een studie met vezels van Purkinje van het konijn de duur van de actiepotentiaal ( $ADP_{90}$ ) met 13%. Elektrocardiografische veranderingen (sinusbradycardie, verlenging van het PR-interval, verlenging van het QT-interval en verlenging van het QRS-complex) werden alleen gezien bij een initiële 2 weken durende orale toxiciteitstudie bij honden. Hierop volgende 9 maanden durende orale toxiciteitstudies bij honden toonden geen geneesmiddelgerelateerde elektrofysiologische 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 oestruscyclus zonder effecten op de paring of vruchtbaarheid. Bij 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-

## Gerenvoieerde versie

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 25 januari 2021

#### 1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 50

ontwikkelingsstudie. Bij de beoordeling van pre- en postnatale ontwikkeling in ratten, veroorzaakte atazanavir een voorbijgaande afname in lichaamsgewicht van de nakomelingen bij een maternaal toxische dosering. Systemische blootstelling aan atazanavir in doseringen, die resulteerden in maternale toxiciteit was ten minste gelijk aan of iets groter dan die waargenomen in personen, aan wie eenmaal daags 400 mg was gegeven.

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

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

#### Inhoud capsule:

Crospovidon  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

#### (150 mg & 200 mg) Omhulling capsule:

Gelatine  
Indigotine (E132)  
Titaniumdioxide (E171)

#### (300 mg) Omhulling capsule:

Gelatine  
Indigotine (E132)  
Titaniumdioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)

**Gerenvoieerde versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 25 januari 2021**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 51**

Drukinkt:

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol (E1520)

Geconcentreerde ammoniakoplossing 28%

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

**6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Alu/PVC-Aluminium blisterverpakkingen.

(150 en 200 mg) Verpakkingsgrootte van 60 en 60 x 1 capsules

(300 mg) Verpakkingsgrootte van 30, 30 x 1, 60 en 90 capsules

Witte HDPE-flessen met voor kinderen moeilijk te openen sluiting van polypropyleen

(150 mg en 200 mg) Verpakkingsgrootte van 60 capsules

(300 mg) Verpakkingsgrootte van 30 en 3 x 30 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**Gerenvooidere versie**

**ATAZANAVIR TEVA 150 MG  
ATAZANAVIR TEVA 200 MG  
ATAZANAVIR TEVA 300 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 25 januari 2021**

**Bladzijde : 52**

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

RVG 115699, 150 mg harde capsules

RVG 115198, 200 mg harde capsules

RVG 115202, 300 mg harde capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 2016

Datum van laatste verlenging: 22 september 2020

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 en 4.8: 19 maart 2021

0121.7v.FN