

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

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

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten

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

Elke filmomhulde tablet bevat atazanavirsulfaat overeenkomend met 300 mg atazanavir en 150 mg cobicistat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet

Roze, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met afmetingen van bij benadering 19 mm x 10,4 mm, met de inscriptie '3641' aan de ene zijde en geen inscriptie aan de andere zijde.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

EVOTAZ is in combinatie met andere antiretrovirale middelen geïndiceerd voor de behandeling van hiv-1-geïnfecteerde volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen) zonder bekende mutaties geassocieerd met resistentie tegen atazanavir (zie rubriek 4.4 en 5.1).

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

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

#### Dosering

De aanbevolen dosering van EVOTAZ voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen) is één tablet eenmaal daags met voedsel in te nemen (zie rubriek 5.2).

#### *Advies bij gemiste doses*

Wanneer de patiënt bemerkt een dosis EVOTAZ te hebben gemist binnen 12 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname, moet de patiënt worden geïnstrueerd om de voorgeschreven dosis van EVOTAZ alsnog zo snel mogelijk met voedsel in te nemen. Wanneer een patiënt het later dan 12 uur na de gebruikelijke inname heeft bemerkt, mag de overgeslagen dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Nierfunctiestoornis*

Op basis van de zeer beperkte renale eliminatie van cobicistat en atazanavir zijn er geen bijzondere voorzorgsmaatregelen of dosisaanpassingen vereist voor EVOTAZ bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

EVOTAZ wordt niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine zonder invloed op de daadwerkelijke renale glomerulaire functie.

EVOTAZ mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een gelijktijdig toegediend geneesmiddel (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofoviridisoproxil of adefovir) dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen farmacokinetische gegevens met betrekking tot het gebruik van EVOTAZ bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Atazanavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door het hepatische systeem. Atazanavir dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A) leverfunctiestoornis. Echter, atazanavir mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) tot ernstige (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis. Er is geen dosisaanpassing vereist voor cobicistat bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis. Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

EVOTAZ moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis. EVOTAZ mag niet worden gebruikt bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten*

##### *Kinderen van geboorte tot 3 maanden oud*

EVOTAZ dient niet te worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd jonger dan 3 maanden vanwege veiligheidsbezwaren, met name vanwege het mogelijke risico op kernicterus, geassocieerd met de atazanavir-component.

##### *Kinderen van 3 maanden tot < 12 jaar oud of gewicht < 35 kg*

De veiligheid en werkzaamheid van EVOTAZ bij kinderen in de leeftijd van jonger dan 12 jaar of met een gewicht onder 35 kg zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

#### *Zwangerschap en postpartum*

Behandeling met EVOTAZ tijdens de zwangerschap resulteert in lage atazanavir blootstelling. Daarom dient behandeling met EVOTAZ niet te worden geïnitieerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger worden tijdens de behandeling met EVOTAZ moeten worden overgezet op een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.6).

#### Wijze van toediening

EVOTAZ dient oraal ingenomen te worden met voedsel (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt en mag niet worden gekauwd, gebroken, gesneden of worden fijngemaakt.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen die sterke inductoren zijn van de isovorm CYP3A4 van cytochroom P450 vanwege het potentieel voor verlies van therapeutisch effect (zie rubriek 4.5):

- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne (anti-epileptica)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (kruidengeneesmiddel)
- rifampicine (antimycobacterieel middel)

Gelijktijdige toediening met de volgende geneesmiddelen vanwege het potentieel voor ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen (zie rubriek 4.5):

- colchicine, wanneer gebruikt bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis (anti-jicht) (zie rubriek 4.5)
- sildenafil - wanneer gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.4 en 4.5 voor gelijktijdig gebruik bij de behandeling van erectiele disfunctie), avanafil (PDE5-remmers)
- dabigatran (anticoagulans)
- simvastatine en lovastatine (HMG-CoA-reductaseremmers) (zie rubriek 4.5)
- lomitapide (lipide-modificerend middel)
- geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste dosissen (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen) (zie rubriek 4.5)
- een combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses (zie rubriek 4.5)
- substraten van CYP3A4 of de UGT1A1-isovorm van UDP-glucuronyltransferase met smalle therapeutische breedten hebben:
  - alfuzosine (alfa-1-adrenoceptorantagonist)
  - amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidine, systemische lidocaïne (antiaritmica/anti-angineuze middelen)
  - astemizol, terfenadine (antihistaminica)
  - cisapride (gastro-intestinale motiliteitsmiddelen)
  - ergotderivaten (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
  - pimozide, quetiapine, lurasidon (antipsychotica/neuroleptica) (zie rubriek 4.5)
  - ticagrelor (bloedplaatjesaggregatieremmer)
  - triazolam, midazolam oraal toegediend (sedativa/hypnotica) (zie rubriek 4.5 voor voorzichtigheid omtrent parenteraal toegediend midazolam)

Matig-ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De keuze van EVOTAZ bij patiënten dient gebaseerd te zijn op individuele virale resistentietesten en de behandelgeschiedenis van de patiënt (zie rubriek 5.1).

##### Zwangerschap

Behandeling met atazanavir/cobicistat 300/150 mg tijdens het tweede en derde trimester resulteert in lage atazanavir blootstelling. Cobicistatconcentraties nemen af en bieden mogelijk niet voldoende boosting. De substantiële afname in atazanavir blootstelling kan resulteren in virologisch falen en een toegenomen risico op overdracht van HIV-infectie van moeder op kind. Daarom dient behandeling met EVOTAZ niet te worden geïnitieerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen die zwanger worden tijdens de behandeling met EVOTAZ moeten worden overgezet op een alternatieve behandeling (zie rubriek 4.2 en 4.6).

##### Patiënten met coëxisterende condities

###### *Leverfunctiestoornis*

Het gebruik van EVOTAZ is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis. EVOTAZ dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2, 4.3 en 5.2).

###### *Atazanavir*

Atazanavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd in de lever en toegenomen plasmaconcentraties zijn gezien bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2). 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 (zie rubriek 4.8). Raadpleeg bij gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C dan ook de relevante Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen.

Patiënten met een voorgaande leverfunctiestoornis of patiënten met 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.

#### Cobicistat

Cobicistat is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

#### *Nierfunctiestoornis*

EVOTAZ wordt niet aanbevolen bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### *Effecten op de geschatte creatinineklaring*

Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine. Met dit effect op het serumcreatinine, wat leidt tot een daling van de geschatte creatinineklaring, dient rekening te worden gehouden wanneer EVOTAZ wordt toegediend aan patiënten bij wie de geschatte creatinineklaring wordt gebruikt om aspecten van hun klinische behandeling te sturen, inclusief het aanpassen van doseringen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie.

EVOTAZ dient niet te worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een of meer gelijktijdig toegediende geneesmiddelen dosisaanpassing noodzakelijk is op basis van de creatinineklaring (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofovirdisoproxil of adefovir, zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Aangezien atazanavir en cobicistat in hoge mate aan plasma-eiwitten binden, is het onwaarschijnlijk dat ze aanzienlijk worden verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Er zijn momenteel geen adequate gegevens om te bepalen of gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en cobicistat geassocieerd is met een verhoogd risico op bijwerkingen aan de nieren vergeleken met regimes met tenofovirdisoproxil zonder cobicistat.

#### *QT-verlenging*

Dosisgerelateerde asymptomatische verlengingen van het PR-interval is in klinische studies met atazanavir, een component van EVOTAZ, waargenomen. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze PR-verlengingen induceren. Bij patiënten met bestaande geleidingsproblemen (tweedegraads of hoger atrioventriculair of complexe bundeltakblokkade), dient EVOTAZ 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 EVOTAZ wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen die mogelijk het QT-interval verlengen en/of bij patiënten met bestaande risicofactoren (bradycardie, lang congenitaal QT, elektrolytverstoringen (zie rubriek 4.8 en 5.3).

#### *Hemofiliepatiënten*

Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloeding, waaronder spontane huidhematomen en hemartrose in patiënten met hemofilie type A en B, die behandeld werden met proteaseremmers. In 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 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 het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

In klinische studies is gebleken dat atazanavir in mindere mate dan vergelijkbare middelen dyslipidemie induceerde.

## Hyperbilirubinemie

Reversibele verhogingen van indirect (niet-geconjugerd) bilirubine gerelateerd aan remming van UDP-glucuronosyltransferase (UGT) werden gezien in patiënten die werden behandeld met atazanavir (zie rubriek 4.8). Levertransaminaseverhogingen die optreden met verhoogd bilirubine bij patiënten die EVOTAZ ontvangen, dienen te worden onderzocht op alternatieve oorzaken. Alternatieve antiretrovirale therapie voor EVOTAZ kan worden overwogen indien geelzucht of sclerale icterus voor een patiënt onacceptabel is.

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

## 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 leverziekte

Bij hiv geïnfecteerde patiënten die met atazanavir, met of zonder ritonavir, behandeld werden, werd chronische leverziekte tijdens post-marketingervaring gerapporteerd. Een grote prospectieve observationele studie heeft een associatie aangetoond tussen een verhoogde incidentie van chronische nierziekte en cumulatieve blootstelling aan atazanavir/ritonavir-bevattende behandeling bij hiv geïnfecteerde patiënten met een aanvankelijk normaal eGFR. Deze associatie werd waargenomen onafhankelijk van de blootstelling aan tenofovir disoproxil. Regelmatige monitoring van de nierfunctie van patiënten dient gedurende de gehele behandelingsduur te worden gehandhaafd (zie rubriek 4.8).

## Nefrolithiase

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

## Immuunreacteringsyndroom

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

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 symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere 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 aandoeningen

Huiduitslag bestaat meestal uit licht tot matig ernstige maculopapulaire huidafrupties die optreden in de eerste 3 weken na aanvang van de behandeling met atazanavir, een component van EVOTAZ.

Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme, toxische huidafrupties en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) zijn gemeld bij patiënten die atazanavir ontvingen. Patiënten moeten worden geadviseerd over de klachten en verschijnselen en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. EVOTAZ of elk ander geneesmiddel dat atazanavir bevat, moet worden gestaakt als er ernstige huiduitslag optreedt.

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

### Gelijktijdige toediening met antiretrovirale geneesmiddelen

EVOTAZ is geïndiceerd voor gebruik met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-1-infectie. EVOTAZ dient niet gebruikt te worden in combinatie met middelen die dezelfde werkzame stoffen bevatten waaronder atazanavir, cobicistat of middelen met een vaste-dosiscombinatie die cobicistat bevatten. EVOTAZ dient niet gebruikt te worden in combinatie met een ander antiretroviraal middel dat farmacokinetische versterking nodig heeft (bijv. een andere proteaseremmer of elvitegravir) aangezien de doseringsaanbevelingen voor zulke combinaties niet vastgesteld zijn en dit kan resulteren in afname van de plasmaconcentraties van atazanavir en/of de andere antiretrovirale middelen, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie. Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met andere proteaseremmers wordt niet aanbevolen. Omdat atazanavir een component van EVOTAZ is, wordt gelijktijdige toediening van EVOTAZ met nevirapine of efavirenz niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

EVOTAZ dient niet gebruikt te worden in combinatie met ritonavir of geneesmiddelen die ritonavir bevatten wegens het vergelijkbare therapeutische effect van cobicistat en ritonavir op CYP3A (zie rubriek 4.5).

### Interacties met andere geneesmiddelen

Atazanavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en is een CYP3A-substraat. Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren is gecontra-indiceerd of wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.3 en 4.5) omdat, naast verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir wegens inductie

van CYP3A4, ook verlaagde plasmaconcentraties van cobicistat zouden kunnen resulteren in plasmaspiegels van cobicistat die onvoldoende zijn om een adequaat farmacoversterkend effect van atazanavir te bereiken.

Bij gelijktijdige toediening met cobicistat zijn verhoogde plasmaconcentraties waargenomen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A (waaronder atazanavir). Hogere plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat hun therapeutische effect of bijwerkingen worden versterkt of verlengd. Voor geneesmiddelen die door CYP3A worden gemetaboliseerd, kunnen deze hogere plasmaconcentraties potentieel leiden tot ernstige, levensbedreigende of fatale voorvallen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met geneesmiddelen die CYP3A remmen kan de klaring van atazanavir en cobicistat verminderen, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van atazanavir en cobicistat (zie rubriek 4.5).

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Indien van atazanavir met ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op EVOTAZ, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met EVOTAZ, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker (zie rubriek 4.5).

Cobicistat is een zwakke CYP2D6-remmer en wordt, in mindere mate, gemetaboliseerd door CYP2D6. Gelijktijdige toediening met EVOTAZ kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2D6 (zie rubriek 4.3 en 4.5).

De combinatie van EVOTAZ met atorvastatine wordt niet aanbevolen omdat atazanavir een component is van EVOTAZ (zie rubriek 4.5).

#### *PDE5-remmers voor de behandeling van erectiele disfunctie*

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

Gelijktijdig gebruik van voriconazol en EVOTAZ wordt niet aanbevolen, tenzij een beoordeling van de voor- en nadelen het gebruik van voriconazol rechtvaardigt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, wordt niet aanbevolen tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten waaronder het Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en warfarine kan potentieel leiden tot ernstige en/of levensbedreigende bloedingen vanwege toegenomen plasmaconcentraties van warfarine, en International Normalized Ratio-monitoring (INR) wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en protonpompremmers (PPI's) wordt niet aanbevolen vanwege afname van de oplosbaarheid van atazanavir omdat de pH in de maag toeneemt bij het gebruik van PPI's (zie rubriek 4.5).

#### *Anticonceptievoorschriften*

Plasmaconcentraties van drospirenon zijn verhoogd na toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met atazanavir/cobicistat. Klinische monitoring wordt aanbevolen wanneer drospirenon/ethinyloestradiol gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir/cobicistat, vanwege de kans op hyperkaliëmie.



Er zijn geen gegevens beschikbaar om aanbevelingen te doen over het gebruik van EVOTAZ met andere orale anticonceptiva. Alternatieve vormen van anticonceptie (niet hormonaal) dienen te worden overwogen (zie rubriek 4.5).

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

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor EVOTAZ. Omdat EVOTAZ atazanavir en cobicistat bevat, kunnen alle interacties die vastgesteld zijn voor deze afzonderlijke werkzame stoffen optreden bij EVOTAZ.

Complexe of onbekende mechanismen van geneesmiddelinteractie verhinderen extrapolatie van ritonavir geneesmiddelinteracties naar bepaalde cobicistat geneesmiddelinteracties. De aanbevelingen voor het gelijktijdig gebruik van atazanavir en andere geneesmiddelen kunnen daarom verschillen, afhankelijk van het feit of atazanavir met ritonavir of cobicistat wordt versterkt. Vooral belangrijk is dat atazanavir versterkt met cobicistat gevoeliger is voor CYP3A-inductie (zie rubriek 4.3 en de interactietabel). Voorzichtigheid is ook geboden tijdens de eerste behandeling als de farmacoversterker is gewijzigd van ritonavir naar cobicistat (zie rubriek 4.4).

##### Geneesmiddelen die blootstelling van atazanavir/cobicistat beïnvloeden

Atazanavir wordt in de lever gemetaboliseerd door CYP3A4.

Cobicistat is een CYP3A-substraat en wordt in mindere mate gemetaboliseerd door CYP2D6.

##### *Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd*

Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A zijn (zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]), kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir en/of cobicistat, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir (zie rubriek 4.3 en Tabel 1).

##### *Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden*

Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met geneesmiddelen die ritonavir of cobicistat bevatten, wat sterke remmers van CYP3A zijn, kan resulteren in extra stimulans en een verhoogde plasmaconcentratie van atazanavir

Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie van atazanavir en/of cobicistat. Enkele voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, itraconazol, ketoconazol en voriconazol (zie Tabel 1).

Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met geneesmiddelen die matig-sterke tot zwakke inductoren van CYP3A zijn, kan resulteren in een verlaagde plasmaconcentratie van atazanavir en/of cobicistat, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect en mogelijke ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir. Enkele voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, etravirine, nevirapine, efavirenz, fluticason en bosentan (zie Tabel 1).

##### Geneesmiddelen die door atazanavir/cobicistat kunnen worden beïnvloed

Atazanavir is een remmer van CYP3A4 en UGT1A1. Atazanavir is een zwakke tot matige remmer van CYP2C8. Voor atazanavir is *in vivo* aangetoond dat het niet het eigen metabolisme induceert, noch de biotransformatie verhoogt van sommige geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4.

Cobicistat is een sterke, op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer en een zwakke CYP2D6-remmer. Cobicistat remt de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3.

Het is niet te verwachten dat cobicistat een remmend effect heeft op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 of CYP2C19.

Het is niet te verwachten dat cobicistat een inducerend effect heeft op CYP3A4 of P-gp. In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1.

#### *Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd*

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A en die een smalle therapeutische breedte hebben en waarbij hogere plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, zijn gecontra-indiceerd voor gebruik met EVOTAZ. Deze geneesmiddelen omvatten alfuzosine, amiodaron, astemizol, bepridil, cisapride, colchicine, dronedaron, ergotderivaten (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine), lomitapide, lovastatine, oraal toegediende midazolam, pimozide, quetiapine, kinidine, lurasidon, simvastatine, sildenafil (wanneer gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie) avanafil, systemisch toegediend lidocaïne, ticagrelor, terfenadine en triazolam.

Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste dosissen (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen), is gecontra-indiceerd wegens een verhoging van de plasmaconcentraties van grazoprevir en elbasvir en een mogelijk verhoogd risico op ALT-verhogingen, die geassocieerd worden met verhoogde grazoprevir-concentraties (zie rubriek 4.3 en tabel 1). Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met een combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses is niet aanbevolen vanwege een mogelijk verhoogd risico op ALT verhogingen, veroorzaakt door een significante toename van glecaprevir en pibrentasvir plasmaconcentraties (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van EVOTAZ worden verhoogde plasmaconcentraties verwacht van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, CYP2C8, CYP2D6 en/of UGT1A1. Gelijktijdige toediening van EVOTAZ bij patiënten die geneesmiddelen ontvangen die substraten zijn van de transporteiwitten P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3 kunnen resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van de geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige gebruik met dabigatran, een substraat van P-gp, is gecontra-indiceerd. Klinisch significante interacties tussen EVOTAZ en substraten van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 of CYP2C19 worden niet verwacht.

#### Interactietabel

Interacties tussen EVOTAZ en andere geneesmiddelen zijn weergegeven in onderstaande Tabel 1 (een toename is aangegeven met een “↑”, afname met een “↓”, geen verandering als “↔”). De aanbevelingen weergegeven in Tabel 1 zijn gebaseerd op ofwel onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties van onversterkt atazanavir, atazanavir versterkt met ritonavir, cobicistat of voorspelde interacties vanwege de verwachte omvang van de interactie en de kans op ernstige bijwerkingen of verlies van therapeutisch effect van EVOTAZ. Indien beschikbaar zijn de 90% betrouwbaarheidsintervallen (CI) aangegeven tussen haakjes. De gepresenteerde onderzoeken in Tabel 1 zijn uitgevoerd bij gezonde personen, tenzij anders aangegeven.

**Tabel 1: Interacties tussen EVOTAZ en andere geneesmiddelen**

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

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<p><b>Sofosbuvir 400 mg/velpatasvir, 100 mg/voxilaprevir 100 mg enkele dosis*</b> (atazanavir 300 mg met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p>	<p>Sofosbuvir AUC: ↑40% (↑25% ↑57%) Sofosbuvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑9% ↑52%)</p> <p>Velpatasvir AUC: ↑93% (↑58% ↑136%) Velpatasvir C<sub>max</sub>: ↑29% (↑7% ↑56%)</p> <p>Voxilaprevir AUC: ↑331% (↑276% ↑393%) Voxilaprevir C<sub>max</sub>: ↑342% (↑265% ↑435%)</p> <p>*Limiet voor gebrek aan farmacokinetische interactie 70-143%</p> <p>Het effect op atazanavir en ritonavir blootstelling is niet onderzocht. Verwachting: ↔ Atazanavir ↔ Ritonavir</p> <p>Het mechanisme van interactie tussen atazanavir/ritonavir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is inhibitie van OATP1B, Pgp en CYP3A.</p>	<p>Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van EVOTAZ en voxilaprevir-bevattende geneesmiddelen de concentratie van voxilaprevir verhoogt. Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met voxilaprevir-bevattende behandeling wordt niet aanbevolen.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>Glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg en ritonavir 100 mg eenmaal daags*)	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%)  Atazanavir AUC: ↑11% (↑3% ↑19%) Atazanavir C <sub>max</sub> : ↔ 0% (↓ 10% ↑10%) Atazanavir C <sub>min</sub> : ↑16% (↑7% ↑25%)  *Effect van atazanavir en ritonavir op de eerste dosis van glecaprevir en pibrentasvir is gerapporteerd.	Gecontra-indiceerd vanwege een mogelijk verhoogd risico op ALT verhogingen, veroorzaakt door een significante toename van glecaprevir en pibrentasvir plasmaconcentraties (zie rubriek 4.3).
<b>ANTIRETROVIRALE MIDDELEN</b>		
<i>Proteaseremmers:</i> EVOTAZ in combinatie met andere proteaseremmers wordt niet aanbevolen omdat gelijktijdige toediening mogelijk niet voldoende blootstelling aan de proteaseremmer geeft.		
<b>Indinavir</b>	Indinavir wordt geassocieerd met indirecte ongeconjugeerde hyperbilirubinemie door inhibitie van UGT.	Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en indinavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<i>Nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</i>		
<b>Lamivudine 150 mg tweemaal daags + zidovudine 300 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	Er werden geen significante effecten op de lamivudine- en zidovudineconcentraties waargenomen wanneer het gelijktijdig werd toegediend met atazanavir.	Gebaseerd op deze gegevens en omdat cobicistat niet geacht wordt een significante invloed te hebben op de farmacokinetiek van NRTI's, wordt van de gelijktijdige toediening van EVOTAZ met deze geneesmiddelen niet verwacht dat dit de blootstelling aan deze geneesmiddelen significant zal veranderen.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<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 ddI+d4T (nuchter) Atazanavir AUC ↓87% (↓92% ↓79%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓89% (↓94% ↓82%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓84% (↓90% ↓73%)</p> <p>Atazanavir, toegediend 1 uur na ddI+d4T (nuchter) Atazanavir AUC ↔3% (↓36% ↑67%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↑12% (↓33% ↑18%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↔3% (↓39% ↑73%)</p> <p>Atazanavirconcentraties namen sterk af bij gelijktijdige toediening met didanosine (gebufferde tabletten) en stavudine.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op een afgenomen oplosbaarheid van atazanavir bij toenemende pH, gerelateerd aan de aanwezigheid van een zuurremmer in de gebufferde didanosinetabletten.</p> <p>Er werden geen significante effecten op de didanosine- en stavudineconcentraties waargenomen.</p>	<p>Didanosine dient op een nuchtere maag te worden ingenomen 2 uur nadat EVOTAZ met voedsel is ingenomen. Het wordt niet verwacht dat gelijktijdig gebruik van EVOTAZ met stavudine de blootstelling aan stavudine significant zal beïnvloeden.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<p><b>Didanosine (maagsapresistente capsules) 400 mg enkelvoudige dosis</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p>	<p>Didanosine (met voedsel) Didanosine AUC ↓34% (↓40% ↓26%) Didanosine C<sub>max</sub> ↓36% (↓45% ↓26%) Didanosine C<sub>min</sub> ↑13% (↓9% ↑41%)</p> <p>Er werden geen significante effecten op de atazanavirconcentraties waargenomen bij gelijktijdige toediening met maagsapresistent didanosine, echter bij inname met voedsel nam de didanosineconcentratie af.</p>	
<p><b>Tenofovirdisoproxilfumaraat (tenofovir DF) 300 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)</p> <p>300 mg tenofovirdisoproxilfumaraat is gelijk aan 245 mg tenofovirdisoproxil.</p>	<p>Atazanavir AUC ↓25% (↓30% ↓19%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓21% (↓27% ↓14%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓40% (↓48% ↓32%)</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑24% (↑21% ↑28%) C<sub>max</sub>: ↑14% (↑8% ↑20%) C<sub>min</sub>: ↑22% (↑15% ↑30%)</p> <p>Gelijktijdige toediening van tenofovir DF met cobicistat leidt naar verwachting tot een toename van de plasmaconcentratie van tenofovir.</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑23% C<sub>min</sub>: ↑55%</p> <p>Het interactiemechanisme tussen atazanavir en tenofovir DF is onbekend.</p>	<p>Tenofovir DF kan de AUC en C<sub>min</sub> van atazanavir verlagen. Het wordt aanbevolen EVOTAZ en tenofovir DF 300 mg met voedsel in te nemen wanneer het gelijktijdig wordt gebruikt. Atazanavir verhoogt de tenofovirconcentraties. Hogere concentraties kunnen tenofovir-gerelateerde bijwerkingen versterken, waaronder nierafwijkingen. Patiënten die tenofovirdisoproxil ontvangen, dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op tenofovir-gerelateerde bijwerkingen.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>Tenofoviralfenamide 10 mg eenmaal daags/emtricitabine 200 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags)	Tenofoviralfenamide AUC ↑75% (↑55% ↑98%) C <sub>max</sub> ↑80% (↑48% ↑118%)  Tenofovir: AUC ↑247% (↑229% ↑267%) C <sub>max</sub> ↑216% (↑200% ↑233%) C <sub>min</sub> ↑273% (↑254% ↑293%)  Cobicistat: AUC ↑5% (↔0% ↑9%) C <sub>max</sub> ↓4% (↓8% ↔0%) C <sub>min</sub> ↑35% (↑21% ↑51%)  Gelijktijdige toediening van tenofoviralfenamide met cobicistat leidt naar verwachting tot een toename van tenofoviralfenamide en de plasmaconcentraties van tenofovir.  Atazanavir: AUC ↑6% (↑1% ↑11%) C <sub>max</sub> ↓2% (↓4% ↑2%) C <sub>min</sub> ↑18% (↑6% ↑31%)	Bij gelijktijdige toediening van tenofoviralfenamide/emtricitabine en EVOTAZ is de aanbevolen dosering van tenofoviralfenamide/emtricitabine 10/200 mg eenmaal daags.  Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en tenofoviralfenamide 25 mg voor de behandeling van HBV-infectie is niet aanbevolen.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)</i>		
<b>Efavirenz 600 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	Atazanavir Atazanavir AUC ↓74% (↓78% ↓68%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓59% (↓77% ↓49%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓93% (↓95% ↓90%)	Gelijktijdige toediening van efavirenz met EVOTAZ wordt niet aanbevolen. Efavirenz verlaagt de atazanavirconcentraties en verlaagt naar verwachting de cobicistat plasmaconcentraties. Dit kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EVOTAZ en ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir (zie rubriek 4.4).
<b>Efavirenz 600 mg enkelvoudige dosis</b> (cobicistat 150 mg eenmaal daags)	Efavirenz: AUC: ↔7% (↓11% ↓3%) C <sub>max</sub> : ↓13% (↓20% ↓6%) C <sub>min</sub> : Niet vastgesteld  Het interactiemechanisme tussen efavirenz en atazanavir, of efavirenz en cobicistat berust op CYP3A4-inductie door efavirenz.	



Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>Etravirine</b>	<p>Gelijktijdige toediening van etravirine en EVOTAZ leidt naar verwachting tot een afname van de plasmaconcentraties van atazanavir en cobicistat.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-inductie door etravirine.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met etravirine wordt niet aanbevolen omdat het kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir.</p>
<p><b>Nevirapine 200 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)</p> <p>Onderzoek verricht bij hiv-geïnfekteerde patiënten.</p>	<p>Nevirapine AUC ↑25% (↑17% ↑34%) Nevirapine C<sub>max</sub> ↑17% (↑9% ↑25%) Nevirapine C<sub>min</sub> ↑32% (↑22% ↑43%)</p> <p>Atazanavir AUC ↓42% (↓52% ↓29%) Atazanavir C<sub>max</sub> ↓28% (↓40% ↓14%) Atazanavir C<sub>min</sub> ↓72% (↓80% ↓60%)</p> <p>Gelijktijdige toediening met nevirapine en cobicistat verlaagt naar verwachting de cobicistat plasmaconcentraties terwijl nevirapine plasmaconcentraties kunnen verhogen.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-inductie door nevirapine en CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en nevirapine wordt niet aanbevolen en kan resulteren in een verlies van therapeutisch effect van EVOTAZ en ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir. Gelijktijdige toediening van nevirapine en EVOTAZ verhoogt naar verwachting de plasmaconcentraties van nevirapine wat het risico op nevirapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen (zie rubriek 4.4).</p>
<b>Rilpivirine</b>	<p>EVOTAZ verhoogt naar verwachting de plasmaconcentraties van rilpivirine.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en rilpivirine kan worden toegepast zonder dosisaanpassingen, omdat de verwachte verhoging van rilpivirineconcentraties niet als klinisch significant wordt beschouwd.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<i>Integraseremmers</i>		
<b>Dolutegravir</b>	<p>Gelijktijdige toediening met EVOTAZ verhoogt naar verwachting de plasmaconcentraties van dolutegravir. Er wordt niet verwacht dat dolutegravir de farmacokinetiek van EVOTAZ beïnvloed.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op remming van UGT1A1 door atazanavir.</p>	EVOTAZ en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassingen worden gebruikt.
<b>Raltegravir 400 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 400 mg)	<p>Raltegravir AUC↑72% Raltegravir C<sub>max</sub>↑53% Raltegravir C<sub>12hr</sub>↑95%</p> <p>Het mechanisme is UGT1A1-inhibitie door atazanavir.</p>	Er is geen dosisaanpassing nodig voor raltegravir bij gelijktijdig gebruik met EVOTAZ.
<i>CCR5-antagonisten</i>		
<b>Maraviroc</b>	<p>Maraviroc is een substraat van CYP3A en zijn plasmaconcentratie neemt toe bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers.</p> <p>Maraviroc heeft naar verwachting geen impact op de concentraties van atazanavir en cobicistat.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	Bij gelijktijdige toediening van maraviroc en EVOTAZ moeten patiënten maraviroc 150 mg tweemaal daags krijgen. Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de productkenmerken van maraviroc.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ANTIBIOTICA</b>		
<b>Clarithromycine 500 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	<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 clarithromycine  14-OH clarithromycine AUC ↓70% (↓74% ↓66%)  14-OH clarithromycine C<sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓67%)  14-OH clarithromycine 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>Clarithromycine kan de concentraties van atazanavir en cobicistat verhogen.  Blootstelling aan clarithromycine wordt naar verwachting verhoogd bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of cobicistat en clarithromycine.</p>	Alternatieve antibiotica dienen overwogen te worden.
<b>ANTIDIABETICA</b>		
<b>Metformine</b>	Cobicistat remt MATE1 reversibel en de concentraties van metformine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ	Zorgvuldige controle van patiënten en dosisaanpassing van metformine worden aanbevolen bij patiënten die EVOTAZ innemen.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
<b>Ketoconazol 200 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	Er werden geen significante effecten op de atazanavirconcentratie waargenomen.	Voorzichtigheid is geboden. Specifieke doseeradviezen zijn niet beschikbaar voor de gelijktijdige toediening van EVOTAZ met ofwel ketoconazol of itraconazol. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de dagelijkse dosis van ketoconazol of itraconazol niet hoger te zijn dan 200 mg.
<b>Itraconazol</b>	Itraconazol is net als ketoconazol zowel een potente remmer als een substraat voor CYP3A4.  De concentraties van ketoconazol, itraconazol en/of cobicistat kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening van ketoconazol of itraconazol met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir, cobicistat en ketoconazol of itraconazol.	
<b>Voriconazol</b>	Effecten onbekend	Voriconazol dient niet gelijktijdig met EVOTAZ toegediend te worden, tenzij een evaluatie van de voordelen/risico's het gebruik van voriconazol rechtvaardigt (zie rubriek 4.4). Klinische controle kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.
<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.  De concentraties van fluconazol kunnen stijgen bij gelijktijdige toediening met cobicistat.	Klinische controle wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ANTI-JICHT MIDDELEN</b>		
<b>Colchicine</b>	<p>Gelijktijdige toediening met EVOTAZ kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van colchicine.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat</p>	<p>EVOTAZ mag niet gelijktijdig toegediend worden met colchicine bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.</p> <p><b>Aanbevolen dosering van colchicine bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ bij patiënten zonder nier- of leverfunctiestoornis:</b> een verlaging van de colchicinedosering of onderbreking van de colchicinebehandeling wordt aanbevolen bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie als behandeling met EVOTAZ noodzakelijk is.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>		
<b>Rifabutine 150 mg tweemaal per week</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)	<p>Rifabutine AUC ↑48% (↑19% ↑84%) *</p> <p>Rifabutine C<sub>max</sub> ↑149% (↑103% ↑206%) *</p> <p>Rifabutine C<sub>min</sub> ↑40% (↑5% ↑87%) *</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutine AUC ↑990% (↑714% ↑1361%) *</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutine C<sub>max</sub> ↑677% (↑513% ↑883%) *</p> <p>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>Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en rifabutine wordt niet aanbevolen. Indien de combinatie noodzakelijk is, is de aanbevolen dosering van rifabutine 150 mg 3 keer per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Uitgebreidere controle op aan rifabutine gerelateerde bijwerkingen waaronder neutropenie en uveïtis is geboden vanwege een te verwachten verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine naar 150 mg tweemaal per week op vaste dagen is aanbevolen voor patiënten door wie de dosering van 150 mg 3 keer per week niet wordt verdragen. Men dient hierbij in gedachten te houden dat de dosering van tweemaal per week 150 mg mogelijk niet kan voorzien in een optimale blootstelling aan rifabutine, bijgevolg leidend tot een risico op rifamycineresistentie en het falen van de behandeling. Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen voor de juiste behandeling van tuberculose bij hiv-geïnfecteerde patiënten.</p>
<b>Rifabutine 150 mg om de dag/elvitegravir 150 mg eenmaal daags/cobicistat 150 mg eenmaal daags</b>	<p>Cobicistat: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓66%</p> <p>Rifabutine: AUC: ↔8% C<sub>max</sub>: ↔9% C<sub>min</sub>: ↔6%</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutine: AUC: ↑525% C<sub>max</sub>: ↑384% C<sub>min</sub>: ↑394%</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>Rifampicine 600 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)	Rifampicine is een sterke CYP3A4-inductor waarvan is aangetoond dat deze een afname van de atazanavir AUC kan veroorzaken van 72%, hetgeen kan leiden tot virologisch falen en resistentie-ontwikkeling.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-inductie door rifampicine.	Rifampicine verlaagt de plasmaconcentraties van atazanavir substantieel, wat kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EVOTAZ en ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir. De combinatie van rifampicine en EVOTAZ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ZUURREMMERS</b>		
<i>H<sub>2</sub>-receptorantagonisten</i>		
<b>Zonder tenofovir</b>		
<b>Famotidine 20 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags) bij hiv-geïnfecteerde patiënten	Atazanavir AUC ↓18% (↓25% ↑1%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓20% (↓32% ↓7%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↔1% (↓16% ↑18%)	<b>Voor patiënten die geen tenofovir gebruiken</b> , dient EVOTAZ eenmaal daags met voedsel tegelijkertijd met, en/of ten minste 10 uur na, een dosis van een H <sub>2</sub> -receptorantagonist te worden gegeven. De dosis van de H <sub>2</sub> -receptorantagonist dient niet hoger te zijn dan een dosis vergelijkbaar met 20 mg famotidine tweemaal daags.
<b>Met tenofovir DF 300 mg eenmaal daags</b>		
<b>Famotidine 20 mg tweemaal daags</b> (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/tenofovir DF 300 mg eenmaal daags, tegelijkertijd ingenomen)	Atazanavir AUC ↓10% (↓18% ↓2%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓9% (↓16% ↓1%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓19% (↓31% ↓6%)  Het interactiemechanisme is een afgenomen oplosbaarheid van atazanavir als gevolg van een toename van de pH in de maag door de H <sub>2</sub> -blokkers	<b>Voor patiënten die tenofovir DF gebruiken</b> , is het niet aanbevolen om EVOTAZ gelijktijdig met een H <sub>2</sub> -receptorantagonist in te nemen.
<i>Protonpompremmers</i>		
<b>Omeprazol 40 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags, 2 uur na omeprazol)	Atazanavir AUC ↓94% (↓95% ↓93%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓96% (↓96% ↓95%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓95% (↓97% ↓93%)	Gelijktijdige toediening van EVOTAZ met een protonpompremmer wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>Omeprazol 40 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags, 2 uur na omeprazol)	Atazanavir AUC ↓76% (↓78% ↓73%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓72% (↓76% ↓68%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓78% (↓81% ↓74%)	
<b>Omeprazol 20 mg eenmaal daags in de ochtend</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags in de ochtend, 12 uur na omeprazol)	Atazanavir AUC ↓42% (↓66% ↓25%) Atazanavir C <sub>max</sub> ↓39% (↓64% ↓19%) Atazanavir C <sub>min</sub> ↓46% (↓59% ↓29%)  Het interactiemechanisme berust op een verlaagde oplosbaarheid van atazanavir door een hogere pH in de maag met protonpompremmers.	
<i>Antacida</i>		
<b>Antacida en geneesmiddelen die buffers bevatten</b>	Verlaagde plasmaconcentraties van atazanavir kunnen het gevolg zijn van een verhoogde pH in de maag indien antacida, waaronder gebufferde geneesmiddelen, worden toegediend met EVOTAZ.	EVOTAZ dient te worden ingenomen 2 uur voor of 1 uur na het gebruik van antacida of gebufferde geneesmiddelen.
<b>ALFA 1-ADRENOCEPTORANTAGONIST</b>		
<b>Alfuzosine</b>	Mogelijk verhoogde alfuzosineconcentraties wat kan resulteren in hypotensie.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.	Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ met alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTICOAGULANTIA</b>		
<b>Dabigatran</b>	Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan de plasmaconcentraties van dabigatran verhogen, met gelijke effecten als gezien bij andere sterke P-gp-remmers.  Het interactiemechanisme berust op P-gp-remming door cobicistat	Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en dabigatran is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).



<b>Geneesmiddelen per therapeutische klasse</b>	<b>Interactie</b>	<b>Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik</b>
<b>Warfarine</b>	<p>Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan mogelijk leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van warfarine.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	Gelijktijdige toediening met EVOTAZ is niet onderzocht en geeft potentieel ernstige en/of levensbedreigende bloedingen vanwege toename van de blootstelling aan warfarine. Het wordt aanbevolen om de INR zorgvuldig te controleren.
<b>Apixaban Edoxaban Rivaroxaban</b>	<p>Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van de DOAC's, hetgeen kan leiden tot een toegenomen risico op bloedingen.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4- en/of P-gp-remming door cobicistat.</p>	Gelijktijdig gebruik van apixaban, edoxaban of rivaroxaban met EVOTAZ is niet aanbevolen.
<b>ANTIPLAATJESTHERAPIE</b>		
<b>Ticagrelor</b>	<p>Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en ticagrelor kan leiden tot verhoogde concentraties van het antistollingsmiddel.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A- en/of P-glycoproteïne-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en ticagrelor is gecontra-indiceerd.</p> <p>Het gebruik van een andere antiplaatjestherapie die niet wordt beïnvloed door CYP-remming of -inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen (zie rubriek 4.3).</p>
<b>Clopidogrel</b>	<p>Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en clopidogrel kan leiden tot een mogelijke afname van de antiplaatjeswerking van clopidogrel.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of cobicistat.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en clopidogrel wordt niet aanbevolen.</p> <p>Het gebruik van een andere antiplaatjestherapie die niet wordt beïnvloed door CYP-remming of -inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen.</p>
<b>Prasugrel</b>	Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en/of cobicistat. De antiplaatjeswerking is naar verwachting voldoende.	Er is geen dosisaanpassing van prasugrel vereist.

<b>Geneesmiddelen per therapeutische klasse</b>	<b>Interactie</b>	<b>Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik</b>
<b>ANTI-EPILEPTICA</b>		
<b>Carbamazepine Fenobarbital Fenytoïne</b>	Deze anti-epileptica verlagen naar verwachting de plasmaconcentraties van atazanavir en/of cobicistat.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-inductie door de anti-epileptica.	Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en deze anti-epileptica is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTI-HISTAMINICA</b>		
<b>Astemizol Terfenadine</b>	EVOTAZ mag niet gebruikt worden in combinatie met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 en een smalle therapeutische breedte hebben.	Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en astemizol en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<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 EVOTAZ gelijktijdig wordt toegediend met irinotecan dienen patiënten zorgvuldig te worden gecontroleerd op irinotecangerelateerde bijwerkingen.
<b>Dasatinib Nilotinib Vinblastine Vincristine</b>	De concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door cobicistat.	De concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ, wat kan resulteren in een potentiële toename van bijwerkingen die gewoonlijk geassocieerd zijn met deze antikankergeneesmiddelen.
<i>Immunosuppressiva</i>		
<b>Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus</b>	Concentraties van deze immunosuppressiva kunnen toenemen indien deze tegelijkertijd worden toegediend met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.	Frequentere controle van de therapeutische concentratie van immunosuppressieve middelen wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ANTIPSYCHOTICA</b>		
<b>Pimozide</b> <b>Quetiapine</b> <b>Lurasidon</b>	Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen indien deze gelijktijdig worden toegediend met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A-remming door atazanavir en cobicistat.	De combinatie van pimozide, quetiapine of lurasidon en EVOTAZ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>CARDIOVASCULAIRE MIDDELEN</b>		
<i>Anti-aritmica</i>		
<b>Disopyramide</b> <b>Flecaïnide</b> <b>Mexiletine</b> <b>Propafenon</b>	Concentraties van deze antiaritmica kunnen toenemen indien deze gelijktijdig worden toegediend met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A-remming door atazanavir en cobicistat.	Gelijktijdige toediening met EVOTAZ geeft potentieel ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische concentratie van deze geneesmiddelen wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.
<b>Amiodaron</b> <b>Dronedaron</b> <b>Kinidine</b> <b>Systemisch toegediend lidocaïne</b>	Concentraties van deze antiaritmica kunnen toenemen indien deze gelijktijdig worden toegediend met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A-remming door atazanavir en cobicistat.	Amiodaron, dronedaron, kinidine en systemisch toegediend lidocaïne hebben een smalle therapeutische breedte en zijn gecontra-indiceerd, wegens potentiële remming van CYP3A door EVOTAZ (zie rubriek 4.3).
<b>Digoxine (0,5 mg enkelvoudige dosis)/cobicistat (150 mg meerdere doses)</b>	De plasmaconcentraties van digoxine kunnen toenemen indien deze gelijktijdig wordt toegediend met EVOTAZ.  Digoxine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑41% C <sub>min</sub> : niet bepaald  Het interactiemechanisme berust op P-gp-remming door cobicistat.	De piekconcentratie van digoxine is verhoogd bij gelijktijdige toediening met cobicistat. Titreer de dosis van digoxine en controleer de digoxineconcentraties wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met EVOTAZ. Aanvankelijk moet de laagste dosis digoxine worden voorgeschreven.
<i>Antihypertensiva</i>		
<b>Metoprolol</b> <b>Timolol</b>	Concentraties van deze bètablokkers kunnen toenemen indien deze gelijktijdig worden toegediend met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP2D6-remming door cobicistat.	Klinische controle is aanbevolen en een dosisverlaging van de bètablokker kan nodig zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
<b>Bepriidil</b>	EVOTAZ dient niet te worden gebruikt in combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn van CYP3A4 en die een smalle therapeutische breedte hebben.	Gelijktijdige toediening met bepriidil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>Diltiazem 180 mg eenmaal daags</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	<p>Diltiazem AUC ↑125% (↑109% ↑141%)  Diltiazem C<sub>max</sub> ↑98% (↑78% ↑119%)  Diltiazem C<sub>min</sub> ↑142% (↑114% ↑173%)</p> <p>Desacetyl-diltiazem AUC ↑165% (↑145% ↑187%)  Desacetyl-diltiazem C<sub>max</sub> ↑172% (↑144% ↑203%)  Desacetyl-diltiazem C<sub>min</sub> ↑121% (↑102% ↑142%)</p> <p>Er werden geen significante effecten op de atazanavirconcentraties waargenomen. Er was een toename in het maximum PR-interval vergeleken met atazanavir alleen.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	De blootstelling aan diltiazem en een metaboliet, desacetyl-diltiazem, wordt verhoogd indien diltiazem gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir, een component van EVOTAZ. Een initiële dosisreductie van diltiazem met 50% dient te worden overwogen, elektrocardiogram-controle wordt aanbevolen.
<b>Amlodipine</b> <b>Felodipine</b> <b>Nicardipine</b> <b>Nifedipine</b> <b>Verapamil</b>	<p>De concentraties van deze calciumkanaalblokkers kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	<p>Voorzichtigheid is geboden. Dosistitratie van de calciumkanaalblokkers dient overwogen te worden. Elektrocardiogram-controle wordt aanbevolen.</p> <p>Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met EVOTAZ.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<i>Endothelinereceptorantagonisten</i>		
<b>Bosentan</b>	<p>Gelijktijdige toediening van bosentan met cobicistat kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van cobicistat.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-inductie door bosentan.</p>	<p>De plasmaconcentraties van atazanavir kunnen verlaagd worden als gevolg van afname van plasmaconcentraties van cobicistat, wat kan resulteren in verlies van therapeutisch effect en ontwikkeling van resistentie.</p> <p>Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<b>CORTICOSTEROÏDEN</b>		
<b>Dexamethason en andere corticosteroïden die door CYP3A worden gemetaboliseerd</b>	<p>Gelijktijdig gebruik met dexamethason of andere corticosteroïden (alle toedieningswegen) die CYP3A induceren, kan leiden tot verlies van therapeutisch effect van EVOTAZ en ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-inductie door dexamethason en CYP3A4-remming door atazanavir en/of cobicistat.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik met corticosteroïden die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan, vooral bij langdurig gebruik, het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie. Het potentiële voordeel van de behandeling versus het risico op systemische corticosteroïde effecten dient te worden afgewogen.</p> <p>Bij gelijktijdig gebruik met cutaan toegediende corticosteroïden die gevoelig zijn voor CYP3A4-remming dient u de Samenvatting van de productkenmerken van de corticosteroïde te raadplegen voor omstandigheden of gebruikstoepassingen die de systemische absorptie bevorderen.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<p><b>Corticosteroiden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd</b> (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).</p>	<p>Interacties met componenten van EVOTAZ zijn niet onderzocht.</p> <p>De plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn wanneer gelijktijdig EVOTAZ wordt toegediend, wat leidt tot verlaagde serumconcentraties van cortisol.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en corticosteroiden die worden gemetaboliseerd door CYP3A- (bijv. fluticasonpropionaat of andere inhalatie of nasale corticosteroiden) kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.</p> <p>Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroiden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op corticosteroïde effecten. Alternatieve corticosteroiden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason voor intranasaal gebruik of toediening door inhalatie, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik.</p>
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
<i>Andere antidepressiva:</i>		
<p><b>Trazodon</b></p>	<p>De plasmaconcentraties van trazodon kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met EVOTAZ.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	<p>Indien trazodon gelijktijdig wordt toegediend met EVOTAZ dient de combinatie met voorzichtigheid gebruikt te worden en een lagere dosis trazodon overwogen worden.</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>ERECTIELE DISFUNCTIE</b>		
<i>PDE5-remmers</i>		
<b>Sildenafil</b> <b>Tadalafil</b> <b>Vardenafil</b> <b>Avanafil</b>	<p>Sildenafil, tadalafil en vardenafil worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan leiden tot verhoogde concentraties van de PDE5-remmer en een toename van PDE5-geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, veranderingen in het gezichtsvermogen en priapisme.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	<p>Patiënten dienen te worden gewaarschuwd over deze mogelijke bijwerkingen bij het gebruik van PDE5-remmers voor erectiele disfunctie in combinatie met EVOTAZ (zie rubriek 4.4).</p> <p>Voor de behandeling van erectiele disfunctie wordt aanbevolen om bij gelijktijdig gebruik met EVOTAZ sildenafil met voorzichtigheid te gebruiken bij verlaagde doses van 25 mg elke 48 uur; tadalafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt met verlaagde doses van 10 mg elke 72 uur; vardenafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt met verlaagde doses van maximaal 2,5 mg elke 72 uur.</p> <p>Verhoog controles op bijwerkingen.</p> <p>De combinatie van avanafil en EVOTAZ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p> <p>Zie ook PULMONALE ARTERIËLE HYPERTENSIE in deze tabel voor verdere informatie betreffende gelijktijdig gebruik van EVOTAZ met sildenafil.</p>
<b>PLANTAARDIGE PRODUCTEN</b>		
<b>Sint-janskruid</b> <i>(Hypericum perforatum)</i>	<p>Van gelijktijdig gebruik van sint-janskruid en EVOTAZ kan verwacht worden dat dit leidt tot een significante afname in de plasmaconcentraties van cobicistat en atazanavir. Dit effect kan komen door inductie van CYP3A4. Er bestaat een risico op het verlies van therapeutisch effect en de ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir (zie rubriek 4.3).</p>	<p>Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>HORMONALE ANTICONCEPTIVA</b>		
<b>Progestine/oestrogeen</b>	<p>De concentraties van ethinyloestradiol en norethindron zijn verhoogd wanneer orale anticonceptiva die deze stoffen bevatten worden gecombineerd met atazanavir. Het interactiemechanisme berust op remming van het metabolisme door atazanavir.</p> <p>De effecten van gelijktijdig gebruik van EVOTAZ op progestine en oestrogeen zijn onbekend.</p>	Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en hormonale anticonceptiva dient te worden vermeden. Een alternatieve (niet-hormonale) betrouwbare anticonceptiemethode wordt aanbevolen.
<b>Drospirenon/ethinyloestradiol 3 mg/0,02 mg enkele dosis</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags)	<p>Drospirenon AUC: ↑ 130% Drospirenon C<sub>max</sub>: ↔ Drospirenon C<sub>min</sub>: Niet berekend</p> <p>Ethinyloestradiol AUC: ↔ Ethinyloestradiol C<sub>max</sub>: ↔ Ethinyloestradiol C<sub>min</sub>: Niet berekend</p>	Plasmaconcentraties van drospirenon zijn verhoogd na gelijktijdige toediening van drospirenon/ethinyloestradiol met atazanavir/cobicistat. Klinische monitoring wordt aanbevolen wanneer drospirenon/ethinyloestradiol gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir/cobicistat, vanwege de kans op hyperkaliëmie.
<b>LIPIDE-MODIFICERENDE MIDDELEN</b>		
Lomitapide	<p>Gelijktijdig gebruik van lomitapide met een van de componenten van EVOTAZ is niet onderzocht.</p> <p>Lomitapide is voor zijn metabolisme erg afhankelijk van CYP3A4 en gelijktijdige toediening met EVOTAZ leidt mogelijk tot hogere concentraties van lomitapide.</p>	<p>Er is mogelijk een risico op aanzienlijk toegenomen transaminaseconcentraties en hepatotoxiciteit geassocieerd met verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide.</p> <p>Gelijktijdig gebruik van lomitapide met EVOTAZ is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>



Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<i>HMG-CoA-reductaseremmers</i>		
<b>Simvastatine</b> <b>Lovastatine</b>	Simvastatine en lovastatine zijn voor hun metabolisme erg afhankelijk van CYP3A4 en gelijktijdige toediening met EVOTAZ leidt mogelijk tot hogere concentraties.	Gelijktijdige toediening van simvastatine of lovastatine met EVOTAZ is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse (zie rubriek 4.3).
<b>Atorvastatine 10 mg enkelvoudige dosis</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags)	Atorvastatin AUC: ↑ 822% Atorvastatine C <sub>max</sub> : ↑ 1785% Atorvastatine C <sub>min</sub> : Niet berekend  <i>Atazanavir AUC</i> ↓ 5% <i>Atazanavir C<sub>max</sub></i> ↓ 7% <i>Atazanavir C<sub>min</sub></i> ↓ 10%	Plasmaconcentraties van atorvastatine zijn verhoogd na gelijktijdige toediening met atazanavir/cobicistat  Gelijktijdige toediening van atorvastatine met EVOTAZ wordt niet aanbevolen.
<b>Pravastatine</b> <b>Fluvastatine</b> <b>Pitavastatine</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.  De plasmaconcentraties van pitavastatine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.	Voorzichtigheid dient te worden betracht.
<b>Rosuvastatine (10 mg enkelvoudige dosis)</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags)	Rosuvastatin AUC: ↑ 242% Rosuvastatin C <sub>max</sub> : ↑ 958% Rosuvastatine C <sub>min</sub> : Niet berekend  <i>Atazanavir AUC</i> : ↔ <i>Atazanavir C<sub>max</sub></i> : ↔ <i>Atazanavir C<sub>min</sub></i> : ↑ 6%	Plasmaconcentraties van rosuvastatine zijn verhoogd na gelijktijdige toediening met atazanavir/cobicistat  Wanneer gelijktijdige toediening noodzakelijk is, overschrijd dan niet de 10 mg rosuvastatine per dag. Klinische monitoring op veiligheid (bijv. myopathie) is aanbevolen.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>INHALATIEBÈTA-AGONISTEN</b>		
<b>Salmeterol</b>	<p>Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan resulteren in verhoogde concentraties salmeterol en een toename van salmeterol-geassocieerde bijwerkingen.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	Gelijktijdig gebruik van salmeterol met EVOTAZ wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>ERGOTDERIVATEN</b>		
<b>Dihydro-ergotamine Ergometrine Ergotamine Methylergonovine</b>	EVOTAZ mag niet gebruikt worden in combinatie met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 en een smalle therapeutische breedte hebben.	Gelijktijdige toediening van EVOTAZ en deze ergotderivaten is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>NEUROLEPTICA</b>		
<b>Perfenazine Risperidon Thioridazine</b>	<p>Gelijktijdige toediening van neuroleptica met EVOTAZ kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van neuroleptica.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op remming van CYP3A4 en/of CYP2D6 door atazanavir en/of cobicistat.</p>	Het kan noodzakelijk zijn de dosis te verlagen van neuroleptica die gemetaboliseerd worden door CYP3A of CYP2D6 en bij gelijktijdige toediening met EVOTAZ.
<b>OPIATEN</b>		
<b>Buprenorfine, eenmaal daags, stabiele onderhoudsdosering</b> (atazanavir 300 mg eenmaal daags met ritonavir 100 mg eenmaal daags)	<p>Buprenorfine AUC ↑67% Buprenorfine C<sub>max</sub> ↑37% Buprenorfine C<sub>min</sub> ↑69%</p> <p>Norbuprenorfine AUC ↑105% Norbuprenorfine C<sub>max</sub> ↑61% Norbuprenorfine C<sub>min</sub> ↑101%</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4- en UGT1A1-remming door atazanavir.</p> <p>De concentratie van atazanavir werd niet significant beïnvloed.</p>	Gelijktijdige toediening maakt nauwkeurige klinische controle op sedatie en cognitieve effecten noodzakelijk. Een dosisverlaging van buprenorfine kan worden overwogen.

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>Buprenorfine/naloxon in combinatie met cobicistat</b>	<p>Buprenorfine AUC: ↑35%  Buprenorfine C<sub>max</sub>: ↔  Buprenorfine C<sub>min</sub>: ↑66%</p> <p>Naloxon AUC: ↓28%  Naloxon C<sub>max</sub>: ↓28%</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door cobicistat</p>	
<b>Methadon, stabiele onderhoudsdosering</b> (atazanavir 400 mg eenmaal daags)	<p>Er werden geen significante effecten op de methadonconcentratie opgemerkt bij gelijktijdige toediening met atazanavir. Aangezien voor cobicistat aangetoond is dat het geen significant effect heeft op de concentraties van methadon, is er geen interactie te verwachten als methadon gelijktijdig wordt toegediend met EVOTAZ.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer methadon gelijktijdig wordt toegediend met EVOTAZ.</p>
<b>PULMONALE ARTERIËLE HYPERTENSIE</b>		
<i>PDE5-remmers</i>		
<b>Sildenafil</b>	<p>Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan resulteren in verhoogde concentraties van de PDE5-remmer en een toename van PDE5-remmer-geassocieerde bijwerkingen.</p> <p>Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door atazanavir en cobicistat.</p>	<p>Een veilige en werkzame dosis in combinatie met EVOTAZ is niet vastgesteld voor sildenafil voor het gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Sildenafil, voor gebruik bij de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

Geneesmiddelen per therapeutische klasse	Interactie	Aanbevelingen omtrent gelijktijdig gebruik
<b>SEDATIVA/HYPNOTICA</b>		
<b>Midazolam</b> <b>Triazolam</b>	Midazolam en triazolam worden extensief gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met EVOTAZ kan leiden tot een grote toename van de concentratie van deze benzodiazepines. Gebaseerd op gegevens van andere CYP3A4-remmers kan worden verwacht dat de plasmaconcentraties van midazolam significant hoger zullen zijn indien midazolam oraal wordt toegediend. Gegevens over gelijktijdig gebruik van parenteraal toegediend midazolam samen met andere proteaseremmers duiden op een mogelijke 3- tot 4-voudige toename van de midazolamplasmaconcentraties.	EVOTAZ dient niet tegelijkertijd te worden toegediend met triazolam of oraal toegediend midazolam (zie rubriek 4.3), tevens is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van EVOTAZ en parenteraal midazolam. Indien EVOTAZ gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam dient dit te gebeuren op een intensive care (IC) afdeling of een vergelijkbare omgeving waarbij nauwkeurige klinische controle en aangewezen medische behandeling gewaarborgd is in het geval dat respiratoire depressie en/of geprolongeerde sedatie optreedt. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder wanneer meer dan een enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend.
<b>Buspiron</b> <b>Clorazepaat</b> <b>Diazepam</b> <b>Estazolam</b> <b>Flurazepam</b> <b>Zolpidem</b>	De concentraties van deze sedativa/hypnotica kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met EVOTAZ.  Het interactiemechanisme berust op CYP3A4-remming door cobicistat.	Dosisverlaging kan nodig zijn voor deze sedativa/hypnotica en concentratiemonitoring wordt aanbevolen.
<b>GASTRO-INTESTINALE MOTILITEITSMIDDELEN</b>		
<b>Cisapride</b>	EVOTAZ mag niet gebruikt worden in combinatie met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4 en een smalle therapeutische breedte hebben.	Gelijktijdig gebruikt van EVOTAZ en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

EVOTAZ wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en dient niet te worden geïnitieerd in zwangere patiënten; een alternatieve behandeling wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 4.4). Dit is te wijten aan substantieel lagere blootstelling aan cobicistat en derhalve lagere blootstelling aan gelijktijdig toegediende antiretrovirale middelen, waaronder atazanavir, gedurende de tweede en derde trimesters, vergeleken met postpartum.

Dieronderzoek met EVOTAZ heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Atazanavir, een werkzame component van EVOTAZ, werd gedetecteerd in de moedermelk. Het is niet bekend of cobicistat/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Dieronderzoeken hebben aangetoond dat cobicistat/metabolieten in de melk wordt/worden uitgescheiden. Vrouwen moeten worden geïnstrueerd om geen borstvoeding te geven als zij EVOTAZ innemen vanwege de mogelijkheid op zowel het overdragen van hiv op de baby als ernstige bijwerkingen tijdens het geven van borstvoeding.

### Vruchtbaarheid

Het effect van EVOTAZ op de vruchtbaarheid bij mensen is niet onderzocht. 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). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van cobicistat op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van cobicistat op de vruchtbaarheid.

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

EVOTAZ heeft een kleine invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan optreden na behandeling met atazanavir en cobicistat (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel van EVOTAZ is gebaseerd op de beschikbare gegevens van klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd met atazanavir, atazanavir versterkt met ofwel cobicistat of ritonavir, en postmarketinggegevens.

Omdat EVOTAZ atazanavir en cobicistat bevat, kunnen de bijwerkingen die gerelateerd zijn aan elk van de afzonderlijke componenten worden verwacht.

In een fase 3 onderzoek (GS-US-216-0114), waren de meest gemelde bijwerkingen gerelateerd aan stijging in bilirubinespiegels in de atazanavir met cobicistat versterkte groep (zie Tabel 2).

In twee gecontroleerde klinische onderzoeken waarbij patiënten atazanavir alleen (400 mg eenmaal daags) of atazanavir (300 mg) versterkt met ritonavir (100 mg eenmaal daags) ontvingen, waren de meest gemelde bijwerkingen misselijkheid, diarree en geelzucht. In de meerderheid van de gevallen werd geelzucht gemeld binnen een paar dagen tot een paar maanden na de start van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij hiv geïnfecteerde patiënten die met atazanavir, met of zonder ritonavir, behandeld werden, werd chronische leverziekte tijdens postmarketingervaring gerapporteerd (zie rubriek-4.4).

### Tabel met de lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 2**      **Tabel met de samenvatting van bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklas- se Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
soms	overgevoeligheid
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	
vaak	toegenomen eetlust
soms	gewicht verlaagd, gewichtstoename, anorexie
<i>Psychische stoornissen</i>	
vaak	insomnia, abnormale dromen
soms	depressie, slaapstoornis, desoriëntatie, angst
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
vaak	hoofdpijn, duizeligheid, somnolentie, dysgeusie
soms	perifere neuropathie, syncope, amnesie
<i>Oogaandoeningen</i>	
zeer vaak	icterus van het oog
<i>Hartaandoeningen</i>	
soms	torsades de pointes <sup>a</sup>
zelden	QTc-interval verlengd <sup>a</sup> , oedeem, hartklopping
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
soms	hypertensie
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
soms	dyspneu
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
zeer vaak	nausea
vaak	braken, diarree, dyspepsie, abdominale pijn, abdominale distensie, flatulentie, droge mond
soms	pancreatitis, gastritis, afthoïde stomatitis
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	
zeer vaak	geelzucht
vaak	hyperbilirubinemie
soms	hepatitis, cholelithiasis <sup>a</sup> , cholestase <sup>a</sup>
zelden	hepatosplenomegalie, cholecystitis <sup>a</sup>
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
vaak	rash
soms	pruritus, erythema multiforme <sup>a,b</sup> , toxische huidaandoeningen <sup>a,b</sup> , geneesmiddelenrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) syndroom <sup>a,b</sup> , angio-oedeem <sup>a</sup> , urticaria, alopecia
zelden	Stevens-Johnson-syndroom <sup>a,b</sup> , vesiculobulleuze rash, eczeem, vasodilatatie
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
soms	myalgie, spieratrofie, artralgie
zelden	myopathie

Systeem/orgaanklas- se Frequentie	Bijwerkingen
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
soms	nefrolithiase <sup>a</sup> , hematurie, proteïnurie, pollakisurie, interstitiële nefritis, chronische nierziekte <sup>a</sup>
zelden	nierpijn
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
soms	gynaecomastie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
vaak	vermoeidheid,
soms	pyrexie, asthenie, borstkaspijn, malaise
zelden	loopstoornis

<sup>a</sup> Deze bijwerkingen werden waargenomen tijdens postmarketingervaring; de frequenties echter werden geschat aan de hand van een statistische berekening op basis van het totaal aantal patiënten, dat werd blootgesteld aan atazanavir (met en zonder ritonavir) in gerandomiseerd gecontroleerd en ander beschikbaar klinisch onderzoek (n = 2321).

<sup>b</sup> Zie rubriek Beschrijving van specifieke bijwerkingen voor meer informatie.

### Beschrijving van specifieke bijwerkingen

#### *Immuunreacteringsyndroom en auto-immuunziekten*

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 infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuun hepatitis) 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).

#### *Osteonecrose*

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 niet bekend (zie rubriek 4.4).

#### *Metabole parameters*

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

#### *Huiduitslag en gerelateerde aandoeningen*

Huiduitslag bestaat meestal uit lichte tot matige maculo-papulaire huidafrupties die optreden in de eerste 3 weken na aanvang van de behandeling met atazanavir.

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

#### *Nierfunctiestoornis*

Het is aangetoond dat cobicistat, een component van EVOTAZ, de geschatte creatinineklaring doet afnemen door remming van tubulaire secretie van creatinine. Een toename van serumcreatinine enkel als gevolg van het remmende effect van cobicistat overschrijdt doorgaans niet 0,4 mg/dl ten opzichte van de uitgangswaarde.

In onderzoek GS-US-216-0114 traden afnames van de geschatte creatinineklaring vroeg tijdens de behandeling met cobicistat op, waarna ze stabiliseerden. De gemiddelde ( $\pm$  SD) verandering van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), berekend volgens de Cockcroft-Gault-methode,

bedroeg na 144 weken behandeling  $-15,1 \pm 16,5$  ml/min voor de groep met cobicistat-versterkt atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovir DF en  $-8,0 \pm 16,8$  ml/min voor de groep met ritonavir-versterkt atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovir DF.

#### *Effecten op de lever*

In onderzoek GS-US-216-0114 kwam hyperbilirubinemie ( $> 1 \times \text{ULN}$  [*upper limit of normal*, bovengrens van het normale bereik]) vaak voor: 97,7% in de groep met cobicistat-versterkt atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovir DF en 97,4% in de groep met ritonavir-versterkt atazanavir plus een vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovir DF gedurende 144 weken behandeling. Een hoger percentage personen in de groep met atazanavir en cobicistat als versterker had echter stijgingen in totaal bilirubine  $> 2 \times \text{ULN}$  dan in de groep met atazanavir en ritonavir als versterker (88,0% versus 80,9%). De percentages personen die zijn gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege aan bilirubine gerelateerde bijwerkingen waren laag en vergelijkbaar voor beide groepen (4,9% in de groep met cobicistat als versterker en 4,0% in de groep met ritonavir als versterker). Een verhoging van  $> 3 \times \text{ULN}$  van de concentratie alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase werd genoteerd bij 12,8% van de personen in de groep met cobicistat als versterker en bij 9,0% in de groep met ritonavir als versterker.

#### *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 verhoging van totaal bilirubine graad 3 of 4 werd gemeld bij 37% (6% graad 4). Bij voorbehandelde patiënten die behandeld werden met eenmaal daags 300 mg atazanavir plus 100 mg ritonavir, gedurende gemiddeld 95 weken, had 53% een verhoging van totaal bilirubine graad 3 of 4. Bij behandelingsnaïeve patiënten die behandeld werden met eenmaal daags atazanavir 300 mg plus 100 mg ritonavir, met een gemiddelde duur van 96 weken, had 48% een verhoging van totaal bilirubine graad 3 of 4 (zie rubriek 4.4).

Andere opvallende klinische laboratoriumafwijkingen (graad 3 of 4) gemeld in  $\geq 2\%$  van de patiënten, die regimes met atazanavir en één of meer NRTI's hadden, bevatten: verhoogd creatininekinase (7%), verhoogd alanineaminotransferase/serumglutamine-pyruvaattransaminase (ALAT/SGPT (5%)), laag aantal neutrofielen (5%), verhoogd aspartaataminotransferase/serumglutamine-oxaloacetaattransaminase (ASAT/SGOT) (3%) en verhoogd lipase (3%).

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

#### Pediatrische patiënten

##### *Pediatrische patiënten van 3 maanden tot < 12 jaar oud*

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

##### *Pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar oud en met een gewicht boven de 35 kg*

De veiligheid van atazanavir toegediend met cobicistat plus twee NRTIs (N = 14) werd geëvalueerd bij met hiv-1 geïnfecteerde, virologisch onderdrukte pediatrische patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar gedurende 48 weken in een open-label klinische studie (GS-US-216-0128). In deze studie was het veiligheidsprofiel van atazanavir en cobicistat vergelijkbaar met dat bij volwassenen.



## Andere speciale populaties

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

Bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C is de kans dat er verhogingen van de normaalwaarde van de levertransaminasen optreden groter dan bij patiënten die geen chronische virale hepatitis hebben. Bij deze patiënten werd er geen verschil in de frequentie van verhoging van het bilirubine waargenomen ten opzicht van patiënten zonder virale hepatitis. De frequentie van het optreden van een hepatitis of transaminaseverhogingen tijdens behandeling was vergelijkbaar tussen atazanavir en vergelijkbare regimes (zie rubriek 4.4).

### *Patiënten met chronische hepatitis B- of hepatitis C-virus co-infectie:*

In GS-US-216-0114 was 3,6% van de patiënten hepatitis B-oppervlakte-antigeen-positief en 5,3% was hepatitis C-seropositief. Proefpersonen met een significant afwijkende leverfunctietest hadden over het algemeen abnormale transaminasen (ASAT of ALAT) in de uitgangssituatie, onderliggende chronische of acute hepatitis B- of C-co-infectie, gelijktijdig gebruikte hepatotoxische geneesmiddelen (bijv. isoniazide) of een medische geschiedenis van alcoholisme of alcoholmisbruik.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Ervaring met acute overdosering bij de mens met EVOTAZ is beperkt.

Er is geen specifiek tegengif voor overdosering met EVOTAZ. Bij een overdosis van EVOTAZ moet de patiënt gecontroleerd worden op tekenen van toxiciteit. De behandeling moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen waaronder controle van vitale functies en ECG alsook observatie van de klinische status van de patiënt. Aangezien atazanavir en cobicistat uitgebreid gemetaboliseerd worden door de lever en in hoge mate gebonden zijn aan proteïnen is het onwaarschijnlijk dat dit geneesmiddel significant verwijderd kan worden door middel van dialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik: antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR15

### Werkingsmechanisme

EVOTAZ is een geneesmiddel met vaste-dosiscombinatie van het antivirale geneesmiddel atazanavir versterkt met de farmacokinetische versterker cobicistat.

#### *Atazanavir*

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.

#### *Cobicistat*

Cobicistat is een selectieve, op het mechanisme gebaseerde remmer van de cytochromen P450 van de CYP3A-subfamilie. Remming van CYP3A-gemedieerd metabolisme door cobicistat verhoogt de systemische blootstelling van CYP3A-substraten zoals atazanavir, terwijl de biologische

beschikbaarheid wordt beperkt en de halfwaardetijd wordt bekort door CYP3A-afhankelijk metabolisme.

### Antivirale werking *in vitro*

#### *Atazanavir*

Atazanavir vertoont anti-hiv-1- (inclusief alle clades getest) en anti-hiv-2-activiteit in celkweken.

#### *Cobicistat*

Cobicistat heeft geen antivirale werking.

### Farmacodynamische effecten

#### *Effect van cobicistat op farmacokinetiek van atazanavir*

De antiretrovirale werking van EVOTAZ komt door de atazanavir-component. De werking van cobicistat als farmacokinetisch versterker van atazanavir is aangetoond in farmacokinetische onderzoeken. In deze farmacokinetische onderzoeken was de blootstelling van atazanavir 300 mg met cobicistat 150 mg consistent met die waargenomen bij versterking met ritonavir 100 mg. EVOTAZ is bio-equivalent aan atazanavir 300 mg eenmaal daags in combinatie met cobicistat 150 mg eenmaal daags, gelijktijdig toegediend als enkelvoudige middelen (zie rubriek 5.2).

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Bij niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van cobicistat met atazanavir bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten werden geëvalueerd in het gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd fase 3-onderzoek GS-US-216-0114 bij niet eerder behandelde, met hiv-1 geïnfecteerde patiënten met een uitgangswaarde voor de geschatte creatinineklaring van meer dan 70 ml/min (n = 692).

Patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar het ontvangen van ofwel atazanavir 300 mg + cobicistat 150 mg eenmaal daags ofwel atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg eenmaal daags, elk toegediend met een vaste basisbehandeling met tenofovir DF 300 mg en emtricitabine 200 mg toegediend als een tablet met een vaste-dosiscombinatie. Randomisatie was gestratificeerd door het screenen van de hiv-1 RNA-spiegel ( $\leq 100.000$  kopieën/ml of  $> 100.000$  kopieën/ml). In beide behandelgroepen werd het percentage virologische respons beoordeeld en virologische respons was gedefinieerd als het bereiken van een niet-detecteerbare virusbelasting ( $< 50$  hiv-1 RNA-kopieën/ml). Van de virussen was bekend dat ze bij aanvang gevoelig waren voor atazanavir, emtricitabine en tenofovir DF.

De demografische gegevens en uitgangskennmerken waren vergelijkbaar tussen de atazanavir met cobicistat en atazanavir met ritonavir groepen. De mediane leeftijd van de personen was 36 jaar (spreiding: 19-70). Het mediaan plasma hiv-1 RNA was in de uitgangssituatie  $4,81 \log_{10}$  kopieën/ml (bereik: 3,21-6,44). De mediane CD4+ celtelling in de uitgangssituatie was 352 cellen/mm<sup>3</sup> (bereik 1-1455) en 16,9% had CD4+ celtelling  $\leq 200$  cellen/mm<sup>3</sup>. Het percentage van personen met virusbelasting  $> 100.000$  kopieën/ml in de uitgangssituatie was 39,7%. De behandelingsresultaten in week 48 en 144 worden voor onderzoek GS-US-216-0114 weergegeven in Tabel 3.

**Tabel 3: Virologisch resultaat van de gerandomiseerde behandeling van onderzoek GS-US-216-0114 in week 48<sup>a</sup> en 144<sup>b</sup>**

	Week 48		Week 144	
	Atazanavir met cobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir met ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)	Atazanavir met cobicistat <sup>f</sup> (n = 344)	Atazanavir met ritonavir <sup>f</sup> (n = 348)
<b>Virologisch succes</b> hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	85%	87%	72%	74%
Verskil in behandeling	-2,2% (95%-BI = -7,4%, 3,0%)		-2,1% (95%-BI = -8,7%, 4,5%)	
<b>Virologisch falen<sup>c</sup></b>	6%	4%	8%	5%
<b>Geen virologische gegevens in het week 48- of week 144-venster</b>	9%	9%	20%	21%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt vanwege bijwerking of overlijden <sup>d</sup>	6%	7%	11%	11%
Onderzoeksgeneesmiddel gestaakt om andere redenen en laatste beschikbare waarde voor hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml <sup>e</sup>	3%	2%	8%	10%
Ontbrekende gegevens in venster, maar het onderzoeksgeneesmiddel wordt nog ingenomen	0%	0%	< 1%	< 1%

<sup>a</sup> Het week 48-venster ligt tussen dag 309 en dag 378 (inclusief)

<sup>b</sup> Het week 144-venster ligt tussen dag 967 en dag 1.050 (inclusief)

<sup>c</sup> Dit zijn personen die  $\geq 50$  kopieën/ml hadden in het week 48- of week 144-venster; personen die vroegtijdig zijn gestopt vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid; personen die om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid zijn gestopt en op het moment van stoppen een viruswaarde van  $\geq 50$  kopieën/ml hadden.

<sup>d</sup> Dit zijn patiënten die zijn gestopt vanwege een bijwerking of overlijden, op enig moment vanaf dag 1 tot het eind van het tijdvenster, als dit resulteerde in het ontbreken van virologische gegevens tijdens behandeling gedurende het opgegeven venster.

<sup>e</sup> Dit zijn personen die zijn gestopt om andere redenen dan een bijwerking, overlijden of gebrek aan of verlies van werkzaamheid, bijv. het intrekken van de toestemming, loss to follow-up.

<sup>f</sup> Plus basisbehandeling met vaste-dosiscombinatie van emtricitabine 200 mg en tenofovir DF 300 mg.

Atazanavir + cobicistat + vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovir DF was niet-inferieur voor het bereiken van HIV-1 RNA < 50 kopieën/ml wanneer werd vergeleken met atazanavir + ritonavir + vaste-dosiscombinatie van emtricitabine en tenofovir DF.

De gemiddelde toename in CD4+-celtellingen in week 48 en 144 van onderzoek GS-US-216-0114 waren, ten opzichte van baseline, respectievelijk 213 en 310 cellen/mm<sup>3</sup> bij patiënten die atazanavir met cobicistat als versterker ontvingen en 219 en 332 cellen/mm<sup>3</sup> bij patiënten die atazanavir met ritonavir als versterker ontvingen.

### Resistentie

Het resistentieprofiel van EVOTAZ wordt met name bepaald door atazanavir. Cobicistat kan geen hiv-resistentiemutaties selecteren, vanwege het gebrek aan antivirale werking.

### *Atazanavir*

In klinische studies met antiretrovirale behandelingsnaïeve patiënten behandeld met atazanavir zonder versterker, is de I50L-substitutie, soms in combinatie met een A71V substitutie, de kenmerkende resistentiesubstitutie van atazanavir. Resistentieniveaus voor atazanavir varieerde waren 3,5 tot 29-voudig zonder aanwijzing voor fenotypische kruisresistentie met andere proteaseremmers. Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de Productkenmerken voor REYATAZ.

### *Atazanavir met cobicistat*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot de ontwikkeling van resistentie tegen atazanavir versterkt met cobicistat.

In een analyse van personen bij wie de behandeling faalde die atazanavir 300 mg gelijktijdig toegediend kregen met cobicistat 150 mg in onderzoek GS-US-216-0114 tot en met week 144, waren evalueerbare genotypegegevens van gepaarde isolaten bij aanvang en na falende behandeling beschikbaar voor alle 21 gevallen van virologisch falen in deze groep (6%, 21/344). Drie van de 21 patiënten ontwikkelden de met emtricitabine-resistentie geassocieerde M184V-substitutie. Geen enkele persoon ontwikkelde de met tenofovir-resistentie geassocieerde K65R-, K70E- of een primaire resistentiesubstitutie geassocieerd met proteaseremmers. In de groep met atazanavir 300 mg in combinatie met ritonavir 100 mg, waren genotypegegevens beschikbaar voor alle 19 gevallen van virologisch falen (5%, 19/348). Eén van de 19 patiënten ontwikkelde de met emtricitabine-resistentie geassocieerde M184V-substitutie zonder tenofovir- of proteaseremmer-resistentie geassocieerde substituties.

### Pediatrische patiënten

#### *Pediatrische patiënten van 3 maanden tot < 12 jaar oud of met een gewicht onder de 35 kg*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met EVOTAZ voor de behandeling van hiv-1-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

#### *Pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar oud en met een gewicht boven de 35 kg*

De veiligheid en effectiviteit van atazanavir met cobicistat zijn geëvalueerd in een open label fase 2/3 studie GS-US-216-0128 bij met hiv-1 geïnficeerde, virologisch onderdrukte pediatrische patiënten tussen de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een baseline geschatte creatinineklaring  $\geq 90$  ml/min. Veertien patiënten kregen atazanavir 300 mg eenmaal daags met cobicistat 150 mg eenmaal daags, toegediend met een achtergrondregime bestaande uit twee NRTIs.

De mediane leeftijd van de patiënten was 14 jaar (spreiding: 12 tot 17); het mediane gewicht van de patiënten was 52,7 kg (spreiding 46,5 tot 63,3); 71% was man; 57% was Aziatisch, 29% was wit en 14% was zwart. Bij aanvang hadden 13/14 proefpersonen plasma hiv-1 RNA  $<50$  kopieën/ml en had 1 proefpersoon plasma hiv-1 RNA = 50 kopieën/ml.

In patiënten die werden behandeld met atazanavir + cobicistat was de mediaan baseline CD4+ celtelling en CD4+ % respectievelijk 770 cellen/mm<sup>3</sup> (bereik: 486 tot 1765) en 33% (bereik 23% tot 45%). In Week 48 behield 93% (13/14) van de patiënten hiv-1 RNA  $<50$  kopieën/ml en de mediane verandering ten opzichte van baseline in CD4+ celtelling en CD4+ % was respectievelijk -60 cellen/mm<sup>3</sup> en -0,3%. Drie van de 14 patiënten kwamen in aanmerking voor resistentieanalyse: 1 patiënt vertoonde geen resistentie in protease of reverse transcriptase en 2 hadden ontbrekende gegevens als het gevolg van het falen van de assay.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Eén tablet EVOTAZ is bio-equivalent aan één atazanavir capsule (300 mg) plus één cobicistat tablet (150 mg) na een enkelvoudige orale toediening met een lichte maaltijd bij gezonde proefpersonen (n = 62).

De volgende gegevens geven de farmacokinetische eigenschappen weer van atazanavir in combinatie met cobicistat of de afzonderlijke componenten van EVOTAZ.

### Absorptie

In een onderzoek waar hiv-geïnfecteerde patiënten ( $n = 22$ ) werden geïnstrueerd om atazanavir 300 mg met cobicistat 150 g eenmaal daags in te nemen met voedsel, bedroegen de  $C_{\max}$ ,  $AUC_{\tau}$  en  $C_{\tau}$  (gemiddelde  $\pm$  SD) van atazanavir bij steady-state respectievelijk  $3,9 \pm 1,9$  mcg/ml,  $46,1 \pm 26,2$  mcg•uur/ml and  $0,80 \pm 0,72$  mcg/ml. De  $C_{\max}$ ,  $AUC_{\tau}$  en  $C_{\tau}$  (gemiddelde  $\pm$  SD) van cobicistat bij steady-state bedroegen respectievelijk  $1,5 \pm 0,5$  mcg/ml,  $11,1 \pm 4,5$  mcg•uur/ml en  $0,05 \pm 0,07$  mcg/ml ( $n = 22$ ).

#### *Effect van voedsel*

Inname van een enkelvoudige dosis EVOTAZ met een lichte maaltijd (336 kcal, 5,1 g vet, 9,3 g eiwit) resulteerde in een toename van 42% van de  $C_{\max}$  en van atazanavir, een toename van 28% van de AUC van atazanavir, een toename van 31% van de  $C_{\max}$  van cobicistat en een toename van 24% van de AUC van cobicistat, ten opzichte van inname op een nuchtere maag. Inname van een enkelvoudige dosis van EVOTAZ met een vetrijke maaltijd (1.038 kcal, 59 g vet, 37 g eiwit) resulteerde in een afname van 14% van de  $C_{\max}$  van atazanavir en geen verschil in de AUC van atazanavir of cobicistat blootstellingen ( $C_{\max}$ , AUC), ten opzichte van inname op een nuchtere maag. De 24-uursconcentratie van atazanavir na een vetrijke maaltijd nam ongeveer toe met 23% vanwege de vertraagde absorptie; de mediane  $T_{\max}$  nam toe van 2,0 naar 3,5 uur.  $C_{\max}$  en AUC's namen af met respectievelijk 36% en 25% na een vetrijke maaltijd in vergelijking tot een lichte maaltijd; desondanks was de 24-uursconcentratie van atazanavir vergelijkbaar wanneer EVOTAZ met een lichte of vetrijke maaltijd werd genomen. Om de biologische beschikbaarheid te verhogen, dient EVOTAZ met voedsel te worden ingenomen.

### Distributie

#### *Atazanavir*

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

#### *Cobicistat*

Cobicistat is voor 97-98% gebonden aan humane plasmaproteïnen en de gemiddelde ratio van de geneesmiddelconcentratie in plasma tot die in bloed bedroeg 2.

### Biotransformatie

#### *Atazanavir*

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

#### *Cobicistat*

Cobicistat wordt gemetaboliseerd via CYP3A- (de belangrijkste) en CYP2D6- (de minder belangrijke) gemedieerde oxidatie en ondergaat geen glucuronidatie. Na orale toediening van [ $^{14}\text{C}$ ]-cobicistat bestond 99% van de circulerende radioactiviteit in plasma uit onveranderd cobicistat. Lage concentraties van metabolieten worden waargenomen in urine en feces en deze dragen niet bij aan de remmende werking van cobicistat op CYP3A.

## Eliminatie

### *Atazanavir*

Na een enkelvoudige dosis van 400 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-atazanavir, werd respectievelijk 79% en 13% van de totale radioactiviteit teruggevonden in de feces en urine. Ongeveer 20% en 7% van de toegediende dosis in feces en urine is toe te schrijven aan onveranderd geneesmiddel. De gemiddelde uitscheiding van onveranderd geneesmiddel in de urine was 7% na 2 weken toediening van 800 mg eenmaal daags. Bij hiv-geïnfekteerde volwassen patiënten ( $n = 33$ , gecombineerde onderzoeken) was de gemiddelde halfwaardetijd binnen een dosisinterval voor atazanavir 12 uur bij steady-state na een dagelijkse dosis van 300 mg met eenmaal daags 100 mg ritonavir en een lichte maaltijd.

### *Cobicistat*

Na orale toediening van [ $^{14}\text{C}$ ]-cobicistat werd 86% en 8,2% van de dosis teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van cobicistat na toediening van cobicistat bedraagt ca. 3-4 uur.

## Lineariteit/non-lineariteit

### *Atazanavir*

Atazanavir vertoont non-lineaire farmacokinetiek met meer dan dosisproportionele toenames van de AUC- en  $C_{\max}$ -waarden over het dosisbereik van 200 mg tot 800 mg eenmaal daags.

### *Cobicistat*

Blootstellingen aan cobicistat zijn non-lineair en meer dan dosisproportioneel over het bereik van 50 mg tot 400 mg, overeenstemmend met een op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer.

## Speciale populaties

### *Nierstoornis*

#### *Atazanavir*

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

#### *Cobicistat*

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij niet met hiv-1 geïnfekteerde personen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Er zijn geen betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat tussen personen met een ernstige nierfunctiestoornis en gezonde proefpersonen, wat overeenstemt met een lage renale klaring van cobicistat.

### *Leverstoornis*

#### *Atazanavir*

Atazanavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. De effecten van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van atazanavir samen met cobicistat zijn niet onderzocht. Verwacht wordt dat de concentraties van atazanavir met cobicistat verhoogd zullen zijn bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

### Cobicistat

Cobicistat wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij niet met hiv-1 geïnfecteerde personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat tussen personen met een matig-ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van cobicistat is niet onderzocht.

### *Ouderen*

De farmacokinetiek van atazanavir en cobicistat, alleen of in combinatie, is niet beoordeeld bij ouderen (in de leeftijd van 65 jaar en ouder).

### *Pediatrische populatie*

#### *Pediatrische patiënten van 3 maanden tot < 12 jaar oud*

Voor patiënten van 3 maanden tot < 12 jaar oud zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de farmacokinetiek van de combinatie van atazanavir en cobicistat bij pediatrische patiënten.

#### *Pediatrische patiënten van 12 tot < 18 jaar oud en met een gewicht boven de 35 kg*

Bij pediatrische patiënten tussen 12 en < 18 jaar oud die met cobicistat versterkt atazanavir ( $n = 14$ ) kregen in studie GS-US-216-0128, waren de blootstelling van atazanavir en cobicistat ( $AUC_{\text{tau}}$ ,  $C_{\text{max}}$ , en  $C_{\text{dal}}$ ) hoger (24% tot 180%) dan bij volwassenen; de verhoging werd echter niet als klinisch significant beschouwd, aangezien de veiligheidsprofielen vergelijkbaar waren bij volwassen en pediatrische patiënten.

### *Geslacht*

Er is voor atazanavir of cobicistat geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot het geslacht vastgesteld.

### *Etniciteit*

Er zijn voor atazanavir of cobicistat geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen met betrekking tot etniciteit vastgesteld.

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

In een 3 maanden durende orale toxiciteitstudie van gecombineerde atazanavir en cobicistat bij ratten waren er geen toxicologische interacties zichtbaar aangezien er geen additieve of synergetische toxiciteiten zijn waargenomen. In vergelijking met de profielen van de enkelvoudige stoffen kunnen alle bevindingen worden toegeschreven aan ofwel atazanavir of cobicistat.

In een *ex-vivo* farmacologie-onderzoek bij konijnen, werden geïsoleerde harten blootgesteld aan atazanavir, cobicistat of atazanavir gecombineerd met cobicistat. Elke enkelvoudige stof produceerde effecten op het samentrekken van het linker ventrikel en PR-verlenging bij concentraties van een minstens 35-voudige verhoging dan de  $C_{\text{max}}$  van de vrije concentraties van atazanavir en cobicistat bij de aanbevolen humane dosis (RHD). Bij gelijktijdige toediening werden geen duidelijke additieve of synergetische cardiovasculaire effecten waargenomen bij atazanavir- en cobicistatconcentraties van minstens 2-maal hoger dan de  $C_{\text{max}}$  van de vrije concentraties van atazanavir en cobicistat bij de RHD.

De volgende gegevens geven de preklinische veiligheidsresultaten weer van de individuele werkzame stoffen van EVOTAZ.

### Atazanavir

In toxiciteitstudies waarbij aan muizen, ratten en honden herhaalde doseringen werden toegediend, bleven bevindingen gerelateerd aan atazanavir over het algemeen beperkt tot de lever en omvatten meestal een minimale tot lichte toename van het serumbilirubine en de leverenzymen, hepatocellulaire vacuolisatie en hypertrofie, alsook hepatische necrose van afzonderlijke cellen in alleen

vrouwjesmuizen. Systemische blootstellingen van muizen (mannetjes), ratten en honden aan atazanavir in doseringen die worden geassocieerd met veranderingen aan de lever waren ten minste gelijk aan die werden gezien bij personen die eenmaal daags 400 mg kregen. Bij vrouwjesmuizen was de dosis atazanavir die necrose van individuele cellen tot gevolg had 12 keer hoger dan de blootstelling bij personen die eenmaal daags 400 mg kregen. Serumcholesterol en glucose waren minimaal tot licht verhoogd in ratten, maar niet in muizen en honden.

Tijdens *in-vitro*-studies werd gekloond humaan cardiaal kaliumkanaal (hERG) met 15% geremd bij een concentratie (30 µM) atazanavir die overeenkwam met een 30-voudige vrije geneesmiddelconcentratie van de humane  $C_{max}$ . Vergelijkbare concentraties atazanavir verhoogden in een studie met vezels van Purkinje van het konijn de duur van de actiepotentiala (ADP<sub>90</sub>) met 13%. Elektrocardiografische veranderingen (sinusbradycardie, verlenging van het PR-interval, verlenging van het QT-interval en verlenging van het QRS-complex) werden slechts gezien bij een initiële 2 weken durende orale toxiciteitsstudie bij honden. Hieropvolgende 9 maanden durende orale toxiciteitsstudies bij honden toonden geen geneesmiddelgerelateerde elektrocardiografische veranderingen. De klinische relevantie van deze niet-klinische gegevens is onbekend. Mogelijke cardiale effecten van dit middel bij de mens kunnen niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4 en 4.8). Men dient rekening te houden met mogelijke PR-verlenging in geval van overdosering (zie rubriek 4.9).

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

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

Atazanavir vergrootte in een *in vitro* oculaire studie de troebeling van de corneae van runderen, wat aantoont dat direct contact met het oog irriterend voor het oog kan zijn.

### Cobicistat

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. Bij ratten traden veranderingen in ossificatie van de wervelkolom en sternbra van foetussen op bij een dosis die significante toxiciteit bij het moederdier produceerde.



*Ex-vivo*-onderzoek bij konijnen en *in-vivo*-onderzoek bij honden wijst erop dat cobicistat een laag potentieel heeft voor QT-verlenging en mogelijk het PR-interval iets kan verlengen en de linksventrikelfunctie kan verlagen bij gemiddelde concentraties die ten minste 10 maal hoger zijn dan de humane blootstelling bij de aanbevolen dagdosis van 150 mg.

Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit van cobicistat bij ratten duidde op tumorigeen potentieel, specifiek voor deze diersoort, dat als niet relevant wordt beschouwd voor de mens. Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit bij muizen toonde geen carcinogeen potentieel aan.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern van de tablet

cellulose, microkristallijn(E460(i))  
croscarmellose natrium (E468)  
natrium zetmeel glycolaat  
crospovidon (E1202)  
stearinezuur (E570)  
magnesiumstearaat (E470b)  
hydroxypropylcellulose (E463)  
silica (E551)

#### Filmomhulling

hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose, E464)  
titaniumdioxide (E171)  
talk (E553b)  
triacetine (E1518)  
rood ijzeroxide (E172)

### **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**

Fles van polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE) die wordt gesloten met een kindveilige polypropyleen dop. Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten en een silicagel droogmiddel.

De volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar: dozen met 1 fles van 30 filmomhulde tabletten en dozen met 90 (3 flessen van 30) filmomhulde tabletten.

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**

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

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

EU/1/15/1025/001-002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2015

Datum van laatste vernieuwing van de vergunning: 27 maart 2020

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

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

## **BIJLAGE II**

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

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Swords Laboratories Unlimited Company T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 - Anagni (FR)  
Italië

De gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moet de naam en het adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgave van het betrokken lot vermelden.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

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

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **▪ Periodieke veiligheidsverslagen**

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

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

### **▪ Risk Management Plan (RMP)**

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

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

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

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST OP HET DOOSJE EN TEKST OP HET ETIKET VOOR DE FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EVOTAZ 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten  
atazanavir/cobicistat

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat) en 150 mg cobicistat

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten  
90 (3 flesjes van 30) filmomhulde tabletten.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.

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

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

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

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

EU/1/15/1025/001 30 filmomhulde tabletten  
EU/1/15/1025/002 90 (3 flesjes van 30) filmomhulde tabletten

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

evotaz

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

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

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

PC  
SN  
NN



## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### EVOTAZ 300 mg/150 mg filmomhulde tabletten atazanavir/cobicistat

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

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

#### Inhoud van deze bijsluiter

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

#### 1. Wat is EVOTAZ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EVOTAZ bestaat uit twee werkzame stoffen:

- **atazanavir, een antiviraal (of antiretroviraal) geneesmiddel.** Het behoort tot de groep van geneesmiddelen, die *proteaseremmers* worden genoemd. Deze geneesmiddelen houden een humaan immunodeficiëntievirus (hiv-)infectie in bedwang door het blokkeren van de productie van een eiwit dat hiv nodig heeft om zich te vermenigvuldigen. Ze werken door verlaging van de hoeveelheid hiv in uw lichaam, waardoor uw immuunsysteem weer wordt versterkt. Op deze manier wordt door atazanavir het risico op de ontwikkeling van hiv-gerelateerde infecties verlaagd.
- **cobicistat, een zogenaamde 'booster' (farmacokinetische versterker) om het effect van atazanavir te helpen verbeteren.** Cobicistat behandelt uw hiv-infectie niet rechtstreeks, maar verhoogt de concentraties van atazanavir in het bloed. Het middel doet dit door de snelheid te vertragen waarmee atazanavir afgebroken wordt, waardoor dit middel langer in het lichaam aanwezig blijft.

EVOTAZ mag worden gebruikt door volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen) die geïnfecteerd zijn met hiv, het virus dat aids (acquired immunodeficiency syndrome) kan veroorzaken. Het wordt voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hiv om te helpen uw hiv-infectie onder controle te krijgen. Uw arts zal samen met u bepalen welke combinatie van deze geneesmiddelen met EVOTAZ het beste voor u is.

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

##### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- **U heeft matige tot ernstige leverproblemen.**
- **U gebruikt één van de onderstaande geneesmiddelen:** zie ook *Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?*
  - rifampicine (een antibioticum voor de behandeling van tuberculose)

- carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (anti-epileptica die worden gebruikt om epileptische aanvallen te voorkomen)
- astemizol of terfenadine (algemeen gebruikt om allergische symptomen te bestrijden, deze geneesmiddelen kunnen beschikbaar zijn zonder recept); cisapride (ter behandeling van brandend maagzuur, soms zuurbranden genoemd); pimozone (voor de behandeling van schizofrenie); amiodaron, dronedaron, kinidine, lidocaïne (injectie) of bepridil (voor correctie van het hartritme); ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine, ergometrine en methylergonovine (voor de behandeling van hoofdpijn); en alfuzosine (voor de behandeling van een vergrote prostaat)
- quetiapine (gebruikt ter behandeling van schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressieve stoornis); lurasidon (gebruikt ter behandeling van schizofrenie)
- geneesmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat) bevatten
- triazolam en oraal (via de mond in te nemen) midazolam (ter bevordering van de nachtrust en/of ter vermindering van angst)
- simvastatine, lovastatine en lomitapide (cholesterolverlagers)
- avanafil (gebruikt ter behandeling van erectiestoornis)
- colchicine (gebruikt ter behandeling van jicht), als u nier- en/of leverproblemen heeft
- dabigatran en ticagrelor (gebruikt om bloedstolsels te voorkomen en te verminderen)
- geneesmiddelen die grazoprevir bevatten, inclusief de combinatie van elbasvir/grazoprevir in vaste doses en de combinatie van glecaprevir/pibrentasvir in vaste doses (gebruikt om chronische hepatitis C te behandelen)

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

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

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

Bepaalde personen zullen tijdens de behandeling met EVOTAZ speciale zorg nodig hebben. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u EVOTAZ gebruikt.

**EVOTAZ is geen behandeling tot genezing van hiv-infectie.** De ontwikkeling van infecties en andere ziektes als gevolg van de hiv-infectie kan doorgaan.

Vertel uw arts als:

- u leverproblemen heeft
- u tekenen of verschijnselen van galstenen ontwikkelt (pijn aan uw rechterzijde). Galstenen zijn gemeld bij patiënten die atazanavir gebruikten, een onderdeel van EVOTAZ
- u type A of B hemofilie heeft. U kunt merken dat u meer bloedingen krijgt.
- u problemen met uw nieren heeft of u hemodialyse nodig heeft. Er zijn meldingen gemaakt van nierstenen bij patiënten die atazanavir, een onderdeel van EVOTAZ, gebruiken. Indien u tekenen of symptomen krijgt van nierstenen (pijn aan uw zijde, bloed in de urine, pijn tijdens het plassen), licht dan onmiddellijk uw arts in
- u de anticonceptiepil ('**de Pil**') gebruikt ter voorkoming van zwangerschap. Als u op dit moment een anticonceptiepil of een anticonceptiepleister gebruikt om een zwangerschap te voorkomen, moet u nog een extra of een andere vorm van anticonceptie gebruiken (bijv. een condoom)

Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie (aids) die al eens opportunistische infecties (infecties die voorkomen bij mensen met een verminderde afweer) hebben gehad, kunnen zich kort na het starten van een anti-hiv-therapie tekenen en symptomen voordoen van een ontsteking door voorgaande infecties. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de immuunrespons (natuurlijke afweer), waardoor het lichaam in staat is infecties te bestrijden die er mogelijk, zonder duidelijke symptomen, al waren. Licht onmiddellijk uw arts in als u

infectieverschijnselen opmerkt. Naast opportunistische infecties kunnen ook auto-immuunziekten (aandoeningen die ontstaan wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) optreden nadat u bent gestart met het innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden. Als u merkt dat u symptomen van een infectie krijgt of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte die begint in de handen en voeten en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam, hartkloppingen, beven of hyperactiviteit, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts zodat u de juiste behandeling kunt krijgen.

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

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

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

EVOTAZ kan de goede werking van uw nieren beïnvloeden.

Indien u een verandering in uw hartslag bemerkt (verandering van hartritme) licht dan uw arts in.

## **Kinderen**

**Geef deze geneesmiddelen niet aan kinderen onder de 12 jaar oud of die minder dan 35 kg wegen, omdat het gebruik van EVOTAZ nog niet is onderzocht in deze populatie.**

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

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

Er zijn andere geneesmiddelen die u ook niet tegelijkertijd met EVOTAZ mag innemen of waarbij een andere manier van inname nodig is als ze tegelijk met EVOTAZ worden gebruikt. Gebruikt u naast EVOTAZ nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is met name belangrijk als het om één van deze geneesmiddelen gaat:

- geneesmiddelen die ritonavir of cobicistat (versterkende middelen) bevatten
- andere geneesmiddelen voor de behandeling van een hiv-infectie (bijv. indinavir, didanosine, tenofoviridisoproxil, tenofovirafenamide, efavirenz, etravirine, nevirapine en maraviroc)
- sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (gebruikt om hepatitis C te behandelen)
- sildenafil, vardenafil en tadalafil (wordt bij mannen gebruikt om impotentie (erectiestoornis) te behandelen)
- als u een anticonceptiepil ('de Pil') gebruikt. U moet ook nog een extra of een andere vorm van anticonceptie gebruiken (bijv. een condoom).
- elk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van aandoeningen die te maken hebben met maagzuur (bijv. maagzuurbindende middelen (antacida), H<sub>2</sub>-blokkers zoals famotidine en protonpompremmers zoals omeprazol)

- disopyramide, flecaïne, mexiletine, propafenon, digoxine, bosentan, amlopidine, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil, diltiazem, metoprolol en timolol (geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen, de hartslag te vertragen of om het hartritme te corrigeren)
- atorvastatine, pravastatine, fluvastatine, pitavastatine en rosuvastatine (gebruikt om het cholesterol in het bloed te verlagen)
- salmeterol (gebruikt bij de behandeling van astma)
- ciclosporine, tacrolimus en sirolimus (geneesmiddelen om het immuunsysteem van het lichaam te onderdrukken)
- bepaalde antibiotica (rifabutine, claritromycine)
- ketoconazol, itraconazol, voriconazol en fluconazol (geneesmiddelen tegen schimmels)
- metformine (gebruikt bij diabetes type-2)
- warfarine, apixaban, edoxaban, clopidogrel en rivaroxaban (gebruikt om bloedstolsels te verminderen)
- irinotecan, dasatinib, nilotinib, vinblastine en vincristine (gebruikt voor de behandeling van kanker)
- trazodon (gebruikt voor de behandeling van depressie)
- perfenazine, risperidon, thioridazine, midazolam (gegeven door middel van injectie), buspiron, clorazepaat, diazepam, estazolam, flurazepam en zolpidem (gebruikt voor de behandeling van zenuwstelselstoornissen)
- buprenorfine (gebruikt bij de behandeling van afhankelijkheid van opiaten en bij pijn)

Het is belangrijk om het uw arts te melden als u corticosteroïden waaronder dexamethason, betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon gebruikt. Deze geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van allergieën, astma, darmontstekingsziekten, ontstekingsaandoeningen van de ogen, gewrichten en spieren en andere ontstekingsaandoeningen. Indien geen alternatieven kunnen worden gebruikt, mag gebruik ervan alleen plaatsvinden na medische beoordeling en onder nauwlettende controle op corticosteroïde effecten door uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

EVOTAZ moet niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Dit komt omdat de hoeveelheid van het geneesmiddel in uw bloed lager kan zijn tijdens zwangerschap en dus mogelijk niet genoeg is om hiv te kunnen beheersen. Uw arts kan u andere geneesmiddelen voorschrijven als u zwanger wordt terwijl u EVOTAZ gebruikt.

Atazanavir, een bestanddeel van EVOTAZ, wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of cobicistat, het andere bestanddeel van EVOTAZ, in de moedermelk wordt uitgescheiden, maar het werd aangetoond dat het bij dieren in de melk uitgescheiden wordt. Patiënten mogen geen borstvoeding geven tijdens de EVOTAZ-behandeling.

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk aan uw arts of dit mag.**

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

Enkele patiënten hebben duizeligheid gemeld bij gebruik van atazanavir of cobicistat, de werkzame stoffen van EVOTAZ. Als u zich duizelig of licht in het hoofd voelt, rijdt dan geen auto, gebruik geen gereedschap, bedien geen machines en neem direct contact op met uw arts.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Op deze manier kunt u er zeker van zijn dat het

geneesmiddel maximaal effectief is en u vermindert de kans dat het hiv-virus resistent wordt tegen de behandeling.

De aanbevolen EVOTAZ-dosering voor volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder die minstens 35 kg wegen) is één tablet eenmaal daags, in te nemen via de mond en met voedsel, in combinatie met andere anti-hiv-geneesmiddelen. De tabletten hebben een vieze smaak. Slik de tablet daarom als geheel door: maak de tablet niet fijn of kauw niet op de tablet. Dit zal helpen ervoor te zorgen dat u de volledige dosis binnenkrijgt.

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

Als u per ongeluk meer EVOTAZ inneemt dan uw arts heeft voorgeschreven, dient u direct contact op te nemen met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis om advies te vragen

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

Als u een dosis heeft overgeslagen en dit ontdekt binnen 12 uur na het tijdstip waarop u het gewoonlijk inneemt, moet u de tablet zo spoedig mogelijk met voedsel innemen. Neem de volgende dosis op het normale tijdstip in. Als u een dosis heeft overgeslagen en dit ontdekt 12 uur of langer na het tijdstip waarop u het gewoonlijk inneemt, mag u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Wacht en neem de volgende dosis op het normale tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Het is belangrijk dat u geen enkele dosis van EVOTAZ of uw andere anti-hiv-geneesmiddelen overslaat.

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

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

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

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u iets ongewoons aan uw gezondheidstoestand opmerkt.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij het gebruik van EVOTAZ

Zeer vaak (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- geel worden van de huid of het oogwit.
- misselijkheid

Vaak (kunnen bij minder dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- verhoging van het bilirubinegehalte in het bloed
- braken, diarree, buikpijn of ongemakkelijk gevoel in de buik, problemen met de spijsvertering, opgeblazen of opgezwollen buik, winderigheid (flatulentie)
- hoofdpijn, duizeligheid
- extreme moeheid
- toegenomen eetlust, smaakstoornis, droge mond
- slapeloosheid, abnormale dromen, slaperigheid
- huiduitslag

Soms (kan bij minder dan 1 op de 100 mensen voorkomen)

- levensbedreigende onregelmatige hartslag (torsade de pointes)
- allergische reactie (overgevoeligheid)
- leverontsteking
- ontsteking van de alvleesklier, maagontsteking

- allergische reacties waaronder uitslag, hoge koorts, verhoogde waarden van leverenzymen die werden gevonden in bloedtesten, een toename van een bepaald type witte bloedcel (eosinofilie) en/of vergrote lymfeklieren (zie rubriek 2)
- ernstige zwelling van de huid en andere weefsels, meestal de lippen of de ogen
- flauwvallen, verhoogde bloeddruk
- pijn op de borst, algeheel onwel voelen, koorts
- kortademigheid
- vorming van nierstenen, ontsteking van de nieren, bloed in de urine, overmaat van eiwitten in de urine, vaker moeten plassen, chronische nierziekte (hoe goed de nieren werken)
- galstenen
- krimpen van spieren, gewrichtspijn, spierpijn
- borstvergroting bij mannen
- depressie, angst, slaapstoornis
- ongewone vermoeidheid of zwakte
- gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, gewichtstoename
- desoriëntatie, geheugenverlies
- gevoelloosheid, zwakte, tintelingen of pijn in de armen en benen
- zweertjes in de mond (aften) en koortslippen
- huiduitslag met hevige jeuk, ongewoon haarverlies of haaruitdunning, jeuk

Zelden (kunnen bij minder dan 1 op de 1.000 mensen voorkomen)

- allergische reactie met huiduitslag, hoge koorts en vergrote lymfeklieren (Stevens-Johnson-syndroom, zie rubriek 2) .
- snelle of onregelmatige hartslag (QTc-interval verlengd)
- vergroting van de lever en milt
- ontsteking van de galblaas
- nierpijn
- zwelling
- zichtbare ophoping van vloeistof onder de huid, huiduitslag, verwijding van de bloedvaten
- abnormale manier van lopen
- pijnlijke spieren, gevoeligheid of zwakte van de spieren, niet veroorzaakt door inspanning

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

### **Het melden van bijwerkingen**

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

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

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

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn atazanavir en cobicistat. Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg atazanavir (als sulfaat) en 150 mg cobicistat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*Kern van de tablet* - cellulose, microkristallijn (E460(i)), croscarmellose natrium (E468), natrium zetmeel glycolaat, crospovidon (E1202), stearinezuur (E570), magnesiumstearaat (E470b), hydroxypropylcellulose (E463), silica (E551)  
*Filmomhulling* - hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose, E464), titaniumdioxide (E171), talk (E553b), triacetine (E1518), rood ijzeroxide (E172)

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

EVOTAZ filmomhulde tabletten zijn roze, ovaal en bolrond met afmetingen van ongeveer 19 mm x 10,4 mm, met '3641' aan de ene zijde gegraveerd en aan de andere zijde geen gravure.

EVOTAZ filmomhulde tabletten worden geleverd in flesjes van 30 tabletten. De volgende verpakkingen zijn beschikbaar: omdoos met 1 fles met 30 filmomhulde tabletten en omdoos met 90 (3 flessen met 30) filmomhulde tabletten.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsvormen beschikbaar zijn in uw land.

#### Houder van de vergunning

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

#### Fabrikant

CATALENT ANAGNI S.R.L.  
Loc. Fontana del Ceraso snc  
Strada Provinciale 12 Casilina, 41  
03012 Anagni (FR)  
Italië

Swords Laboratories Unlimited Company T/A  
Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations,  
External Manufacturing  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2  
Dublin 15, D15 T867  
Ierland

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

#### Andere informatiebronnen

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