



תאריך: מאי 2021

רופא /ה, רוקח/ת נכבד/ה

חברת טבע מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לרופא ולצרכן של התכשיר הבא:

אטאזנביר טבע 150, 200, 300 מ"ג כמוסות

Atazanavir Teva 150, 200, 300 mg Capsules

Each capsule contains: 150, 200, 300 mg Atazanavir as sulfate

עדכונים בעלון לרופא ולצרכן

התוויה כפי שאושרה בתעודת הרישום:

Atazanavir Teva (atazanavir as sulfate) is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection.

ברצוננו להודיע שהעלון לרופא עודכן, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):

4. CONTRAINDICATIONS

[...]

Table 6: Drugs Contraindicated with Atazanavir Teva (Information in the table applies to Atazanavir Teva with or without ritonavir, unless otherwise indicated)

Drug Class	Drugs within class that are contraindicated with Atazanavir Teva
Alpha 1- Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin
Antiarrhythmics	Amiodarone (with ritonavir), quinidine (with ritonavir)
Antimycobacterials	Rifampin
Antineoplastics	Irinotecan
Antipsychotics	Lurasidone (with ritonavir), pimozide
Benzodiazepines	Triazolam, orally administered midazolam ^a
Ergot Derivatives	Dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, methylergonovine
GI Motility Agent	Cisapride



Hepatitis C Direct-Acting Antivirals	Elbasvir/grazoprevir; glecaprevir/pibrentasvir
Herbal Products	St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)
Lipid-Modifying Agents	Lovastatin, simvastatin, lomitapide
Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitor	Sildenafil ^b when dosed as REVATIO [®] for the treatment of pulmonary arterial hypertension
Protease Inhibitors	Indinavir
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	Nevirapine

[...]

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

.5.9 Immune Reconstitution Syndrome

[...]

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barre syndrome and autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation

[...]

.7 DRUG INTERACTIONS

[...]

Table 16: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

HIV Antiviral Agents

<i>Concomitant Drug Class: Specific Drugs</i>	Effect on Concentration of Atazanavir or Concomitant Drug	Clinical Comment
[...] nevirapine	↓atazanavir ↑nevirapine	Coadministration of Atazanavir Teva with nevirapine is contraindicated. This is due to substantial decreases in atazanavir exposure, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance. Potential risk for nevirapine-associated adverse reactions due to increased nevirapine exposures [<i>see Contraindications (4)</i>].
indinavir		Coadministration of Atazanavir Teva with indinavir is contraindicated. Both Atazanavir Teva and indinavir are associated with indirect (unconjugated) hyperbilirubinemia [<i>see Contraindications (4)</i>].



Hepatitis C Antiviral Agents

Concomitant Drug Class: Specific Drugs	Effect on Concentration of Atazanavir or Concomitant Drug	Clinical Comment
[...]		
Protease Inhibitors- boceprevir	↓atazanavir ↓ritonavir	Concomitant administration of boceprevir and atazanavir/ritonavir resulted in reduced steady-state exposures to atazanavir and ritonavir. Coadministration of REYATAZ/ritonavir and boceprevir is not recommended.
elbasvir/grazoprevir	↑grazoprevir	Coadministration of Atazanavir Teva with grazoprevir is contraindicated. The resulting increase in grazoprevir plasma concentrations can lead to an increased risk of ALT elevations [see <i>Contraindications (4)</i>].
glecaprevir/pibrentasvir	↑glecaprevir ↑ pibrentasvir	Coadministration of Atazanavir Teva with glecaprevir/pibrentasvir is contraindicated. It may increase the risk of ALT elevations due to an increase in glecaprevir and pibrentasvir concentrations [see <i>Contraindications (4)</i>].

Other Agents

Concomitant Drug Class: Specific Drugs	Effect on Concentration of Atazanavir or Concomitant Drug	Clinical Comment
[...]		
Alpha 1- Adrenoreceptor Antagonist: alfuzosin	↑alfuzosin	Coadministration of Atazanavir Teva with alfuzosin is contraindicated. The resulting increase in alfuzosin plasma concentrations can lead to hypotension [see <i>Contraindications (4)</i>].
amiodarone, bepridil, lidocaine (systemic), quinidine	↑amiodarone, bepridil, lidocaine (systemic), quinidine	Coadministration with Atazanavir Teva has the potential to produce serious and/or life-threatening adverse events but has not been studied. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of these drugs is recommended if they are used concomitantly with Atazanavir.



Concomitant Drug Class: Specific Drugs	Effect on Concentration of Atazanavir or Concomitant Drug	Clinical Comment
<p>Antiarrhythmics: amiodarone, quinidine</p> <p>amiodarone, bepridil, lidocaine (systemic), quinidine</p>	<p>↑ amiodarone, bepridil, lidocaine (systemic), quinidine</p>	<p>Concomitant use of Atazanavir Teva with ritonavir and either quinidine or amiodarone is contraindicated. This is due to the potential for substantial increase in systemic exposure of either quinidine or amiodarone, which may result in serious or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias [(see <i>Contraindications (4)</i>).</p> <p>Coadministration with Atazanavir Teva has the potential to produce serious and/or life-threatening adverse events but has not been studied. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring of these drugs is recommended if they are used concomitantly with Atazanavir.</p>
<p>Direct-Acting Oral Anticoagulants: betrixaban, dabigatran, edoxaban</p>	<p>↑ betrixaban ↑ dabigatran ↑ edoxaban</p>	<p>Concomitant use of Atazanavir Teva with ritonavir, a strong CYP3A4/P-gp inhibitor, with either betrixaban, dabigatran, or edoxaban may result in increased exposure of the respective DOAC that could lead to an increased risk of bleeding. Refer to the respective DOAC prescribing information regarding dosing instructions for coadministration with P-gp inhibitors.</p>
<p>rivaroxaban</p> <p>apixaban</p>	<p>Atazanavir <i>with ritonavir</i> ↑ rivaroxaban</p> <p>Atazanavir ↑ rivaroxaban</p> <p>Atazanavir <i>with ritonavir</i> ↑ apixaban</p> <p>Atazanavir ↑ apixaban</p>	<p>Coadministration of Atazanavir Teva with ritonavir and rivaroxaban is not recommended. Concomitant treatment with agents that are combined P-glycoprotein (P-gp) strong CYP3A4 inhibitors, such as ritonavir, increase exposure to rivaroxaban and may increase risk of bleeding.</p> <p>Coadministration of Atazanavir Teva, a CYP3A4 inhibitor, and rivaroxaban may result in increased exposure to rivaroxaban and may increase risk of bleeding. Close monitoring is recommended when REYATAZ is coadministered with rivaroxaban.</p> <p>Concomitant use of Atazanavir Teva with ritonavir, a strong CYP3A4/P-gp inhibitor, with apixaban may result in increased exposure of apixaban, which could lead to an increased risk of bleeding. Refer to apixaban dosing instructions for coadministration with strong CYP3A4 and P-gp inhibitors in the apixaban prescribing information.</p> <p>Concomitant use of Atazanavir, a CYP3A4 inhibitor, and apixaban may result in increased exposure of apixaban, which could lead to an increased risk of bleeding. Close monitoring is recommended when apixaban is coadministered with Atazanavir Teva.</p>



Concomitant Drug Class: Specific Drugs	Effect on Concentration of Atazanavir or Concomitant Drug	Clinical Comment
Antimycobacterials: rifampin	↓ atazanavir	Coadministration of Atazanavir Teva with rifampin is contraindicated. Rifampin substantially decreases plasma concentrations of atazanavir, which may result in loss of therapeutic effect and development of resistance [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antineoplastics: irinotecan	↑ irinotecan	Coadministration of Atazanavir Teva with irinotecan is contraindicated. Atazanavir inhibits UGT1A1 and may interfere with the metabolism of irinotecan, resulting in increased irinotecan toxicities [see <i>Contraindications (4)</i>].
Antipsychotics: pimozide	↑ pimozide	Coadministration of Atazanavir Teva with pimozide is contraindicated. This is due to the potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias [see <i>Contraindications (4)</i>].
Ergot derivatives: dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, methylergonovine	↑ ergot derivatives	Coadministration of Atazanavir Teva with ergot derivatives is contraindicated. This is due to the potential for serious and/or life-threatening events such as acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues [see <i>Contraindications (4)</i>].
GI Motility Agents: cisapride	↑ cisapride	Coadministration of Atazanavir Teva with cisapride is contraindicated. This is due to the potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias [see <i>Contraindications (4)</i>].
Herbal Products: St. John's wort (Hypericum perforatum)	↓ atazanavir	Coadministration of products containing St. John's wort with Atazanavir Teva is contraindicated. This may result in loss of therapeutic effect of Atazanavir Teva and the development of resistance [see <i>Contraindications (4)</i>].
Lipid-modifying agents HMG-CoA reductase inhibitors: lovastatin, simvastatin	↑ Lovastatin ↑ simvastatin	Coadministration of Atazanavir Teva with lovastatin or simvastatin is contraindicated. This is due to the potential for serious reactions such as myopathy, including rhabdomyolysis [see <i>Contraindications (4)</i>].
Other Lipid Modifying Agents: lomitapide	↑ lomitapide	Coadministration of Atazanavir Teva with lomitapide is contraindicated. This is due to the potential for risk of markedly increased transaminase levels and hepatotoxicity associated with increased plasma concentrations of lomitapide. The mechanism of interaction is CYP3A4 inhibition by atazanavir and/or ritonavir [see <i>Contraindications (4)</i>].
[...]		

שינויים בעלון לצרכן:

ברצוננו להודיע שהעלון לצרכן עודכן, בפירוט שלהלן כלולים העדכונים העיקריים בלבד (תוספות מסומנות באדום והסרות מידע כטקסט מחוק):

תרופה זו מיועדת למבוגרים וילדים מעל גיל 6 שנים. תרופה זו אינה מיועדת לתינוקות מתחת לגיל שלושה חודשים.

1. למה מיועדת התרופה?

אטאזנביר טבע מיועדת לטיפול בנגיף ה- HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus type 1) = נגיף הכשל החיסוני האנושי מסוג 1) הניתנת בשילוב עם תרופות אנטי-רטרוויראליות אחרות המיועדות לטיפול ב- HIV - 1 (Antiretroviral agents) במבוגרים וילדים מעל גיל 6 שנים. **אטאזנביר טבע אינה מיועדת לתינוקות מתחת לגיל שלושה חודשים.**

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- אתה רגיש (אלרגי) לאטאזנביר סולפט או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6).
 - אתה נוטל אחת מהתרופות הבאות. נטילת אטאזנביר טבע עם התרופות הבאות עלולה להשפיע על פעילותה. אטאזנביר טבע עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות, מסכנות חיים או למוות בשימוש עם התרופות הבאות:
 - אלפוזוסין
 - **אמיודורון (בשילוב עם ריטונאביר), קוואנידיפין (בשילוב עם ריטונאביר)**
 - ריפאמפין
 - אירינוטקאן
 - לורסידון (בשילוב עם ריטונאביר), פימוזיד
 - טריאזולם, מידאזולם (במתן דרך הפה)
 - תרופות ממשפחת הארגוט הכוללות: דיהידרוארגוטאמין, ארגוטאמין, ארגונובין, מתילארגונובין.
 - ציסאפריד
 - אלבסביר/גרזופרביר, גלצרבריר/פיברנטסביר
 - צמח ההיפריקום פרפוראטום (St. John's wort)
 - לובאסטאטין, סימבסטטין, **לומיטאפיד**
 - סילדנאפיל לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי עורקי
 - אינדינאביר
 - נביראפין
- בעיות חמורות עלולות להופיע אם אתה או ילדך נוטל אחת מהתרופות הרשומות למעלה עם אטאזנביר טבע.

— הינך מניקה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה לפני הטיפול באטאזנביר טבע ספר לרופא אם:

- אתה סובל מבעיות בלב.
- אתה סובל מליקוי בתפקוד הכבד כולל זיהום בנגיף ההפטיטיס B או C.
- **אתה סובל מבעיות בכליות.**
- אתה עובר טיפול דיאליזה.

- אתה סובל מסוכרת.
- אתה סובל מהמופיליה
- הינך בהיריון או מתכננת היריון.
- במהלך ההיריון עליך לקחת אטאזנביר טבע עם ריטונאביר.

[...]

ילדים ומתבגרים

תרופה זו אינה מיועדת לילדים מתחת לגיל 6 שנים.
תרופה זו אינה מיועדת לתינוקות מתחת לגיל שלושה חודשים.

תגובות בין תרופתיות

ייתכן והשימוש בתרופות הבאות יחד עם אטאזנביר טבע (עם או בלי ריטונאביר) ידרוש שינוי במינון או במשטר המינון של אטאזנביר טבע או של התרופות המופיעות מטה. יש להיוועץ ברופא המטפל אם אתה נוטל אחת או יותר מהתרופות הבאות:

- תרופות לטיפול ב-HIV כגון: דיאנוזין, טנופוביר, דיזופרוקסיל, פומארט, אפאבירנו, **נביראפין**, סאקווינאביר, **אידינאביר**, ריטונאביר.
- תרופות לטיפול בדלקת כבד מסוג C: **אלבסביר/גרזופרביר, גלצפרביר/פיברנטסביר, סופוסבוביר/ולפאטאסביר/ווקסילאפרביר**
- **אלפוזוסין.**
- תרופות סותרות חומצה.
- תרופות לטיפול בהפרעות קצב לב: אמיודרון, קוונדין, בפרידיל, לידוקאין (במתן סיסטמי).
- נוגד קרישה: **וארפרין, בטריקאבן, דגיבטראן, אדוקסאבן, ריברוקסבן, אפיקסבן**
- תרופות לטיפול בדיכאון כגון: משפחת הטריציקליים, טראזודון.
- תרופות נוגדות פרוקסיים לטיפול באפילפסיה כגון: קרבאמזפין, פניטואין, פנוברביטאל, למוטריגין.
- אנטי פטרייתים כגון: קטוקונאזול, איטראקונאזול, ווריקונאזול
- קולכיצין - למניעה או טיפול בשיגדון (Gout)
- אנטיביוטיקה: **ריפאבוטין, ריפאמפין**
- **אירינוטקאן- משמשת לטיפול בסרטן גרורתי**
- אנטיפסיכוטי: **פימוזיד, קוויטאפין ולורסידון.**
- **בנזודיאזפינים: מידאזולם (במתן פרנטרל), טריאזולם ומידאזולם (במתן אוראלי)**
- חוסמי תעלות סידן כגון: דילטיאזם, פלודיפין, ניפדיפין, ניקרדיפין, וראפמיל.
- בוסנטן - לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי
- **תרופות ממשפחת הארגוט הכוללות: דיהידרוארגוטאמין, ארגוטאמין, ארגונין; מתילארגונין**
- **ציסאפריד-תרופה המשפיעה על תנועתיות מערכת העיכול**
- **צמח ההיפריקום פרפראטום (St. John's wort)**
- תרופות להורדת כולסטרול-מקבוצת HMG-CoA דוקטז: **לובאסטטאין, סימבאסטטין, אטורבסטטין, רוזובסטטין**
- **תרופות נוספות להורדת כולסטרול: לומיטאפיד**
- תרופות הורמונאליות למניעת היריון (גלולות) - **אתיניל אסטרדיול, נורגסטטימט** או נוראתינדרון
- תרופות מדכאות מערכת חיסון- **ציקלוספורין, סירולימוס, טאקרולימוס**

- סאלמטרול (במשאף)
- פלוטיקזון - סטרואיד בתרסיס לאף או במשאף
- אנטיביוטיקה ממשפחת המקרולידים מסוג קלריתרומיצין
- משככי כאבים אופיואידיים : בופרנורפין
- תרופות לטיפול ביתר לחץ דם עורקי ריאתי או לטיפול באין אונות- סילדנאפיל, טאדאלאפיל, ורדנאפיל
- **אומפרזול- מעכבת משאבות פרוטונים**

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

מחלת כליות כרונית. אטאזנביר טבע עלולה להשפיע על תפקוד הכליות. הרופא שלך יבצע לך בדיקות דם ושתן על מנת לבדוק את תפקודי הכליות, טרם נטילת אטאזנביר טבע ובמהלך הטיפול. **עליך להרבות בשתייה בזמן הטיפול באטאזנביר טבע**

[...]

סוכרת או רמות סוכר גבוהות (היפרגליקמיה) דווחו או החמירו בחלק מהמטופלים הנוטלים תרופות ממשפחת מעכבי הפרוטאז כגון אטאזנביר טבע. חלק מהמטופלים נדרשו להתחיל ליטול תרופות לטיפול בסוכרת או לערוך שינוי במינון הטיפול התרופתי בסוכרת. **ספר לרופא שלך אם חלה עלייה בתחושת הצמא או עלייה בתכיפות מתן שתן בזמן הטיפול באטאזנביר טבע.**

[...]

העלוניים לצרכן ולרופא נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר האינטרנט של משרד הבריאות

<http://www.health.gov.il>, וניתן לקבלם מודפסים ע"י פניה לחברת טבע.