

MONOGRAPHIE

^{Pf}**EVOTAZ***

comprimés d'atazanavir et de cobicistat

300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir) et 150 mg de cobicistat

Inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de révision :
8 septembre 2017

* MC de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Numéro de contrôle de la présentation : 206829

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	31
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	33
CONSERVATION ET STABILITÉ	38
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	44
MICROBIOLOGIE.....	55
TOXICOLOGIE	59
RÉFÉRENCE.....	63
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	64

PrEVOTAZ*

Comprimés d'atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir) à 300 mg et de cobicistat à 150 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir) et 150 mg de cobicistat	Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycolate sodique d'amidon, crospovidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose et dioxyde de silicium. Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, talc, triacétine et oxyde ferrique rouge.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

EVOTAZ (atazanavir et cobicistat) est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes.

Personnes âgées (patients de plus de 65 ans)

Les études cliniques sur les composantes d'EVOTAZ n'ont pas réuni suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. En règle générale, le traitement d'un patient âgé par EVOTAZ devrait tenir compte de la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes ou d'une autre thérapie médicamenteuse.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EVOTAZ n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. EVOTAZ ne doit pas être administré aux enfants de moins de trois mois en raison du risque de kernictère.

CONTRE-INDICATIONS

Patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité cliniquement importante (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe ou éruptions cutanées toxiques) à l'une des composantes du médicament ou de son contenant, y compris l'atazanavir et le cobicistat. Pour obtenir la liste complète, voir [PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

L'administration d'EVOTAZ en concomitance avec les médicaments dont l'élimination est fortement dépendante de l'isoenzyme CYP3A4 et/ou UGT1A et dont les concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets graves ou pouvant être mortels ou à une perte de l'effet thérapeutique est contre-indiquée. Ces médicaments sont énumérés au [Tableau 1](#).

Tableau 1 : Médicaments dont l'administration en concomitance avec EVOTAZ est contre-indiquée

Classe de médicaments	Médicaments faisant partie de la classe dont l'administration en concomitance avec EVOTAZ est contre-indiquée	Commentaire clinique
Antagoniste alpha ₁ -adrénergique	alfuzosine	Risque d'augmentation des concentrations d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension.
Antiarythmiques	quinidine	Agent contre-indiqué en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels tels que des arythmies cardiaques.
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	La carbamazépine, un puissant inducteur du CYP3A, diminue la concentration plasmatique du cobicistat et celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. L'administration concomitante d'EVOTAZ et de carbamazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne est contre-indiquée.
Antimycobactériens	rifampicine	La rifampicine réduit considérablement les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance.
Antinéoplasiques	irinotécan	L'atazanavir inhibe l'UGT et peut entraver le métabolisme de l'irinotécan, augmentant ainsi les effets toxiques de ce dernier.
Agoniste bêta ₂ -adrénergique	salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol et d'EVOTAZ peut entraîner une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
Benzodiazépines	triazolam	Risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels, tels qu'une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.
Dérivés de l'ergot	dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine	Risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels, tels que la toxicité aiguë de l'ergot, caractérisée par un angiospasme périphérique et l'ischémie des membres et d'autres tissus.
Antiviraux à action directe contre l'hépatite C	elbasvir/grazoprévir	Agents contre-indiqués en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévation du taux d'ALT attribuable à une hausse significative des concentrations plasmatiques de grazoprévir causée par l'inhibition des polypeptides OATP1B1/3.

Classe de médicaments	Médicaments faisant partie de la classe dont l'administration en concomitance avec EVOTAZ est contre-indiquée	Commentaire clinique
Produits à base d'herbes médicinales	Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Les patients prenant EVOTAZ ne devraient pas utiliser de produits contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) parce qu'on s'attend à ce que leur administration concomitante réduise les concentrations plasmatiques de l'atazanavir, d'où risque de perte de l'effet thérapeutique et d'émergence d'une résistance.
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine	Risque de réactions graves telles qu'une myopathie, y compris la rhabdomyolyse.
Neuroleptique	pimozide	Risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels tels que des arythmies cardiaques.
Inhibiteur de la phosphodiésterase 5 (PDE5)	sildénafil ¹ , utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Lorsque le sildénafil est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, la dose sûre et efficace pour son administration en concomitance avec l'atazanavir, une composante d'EVOTAZ, n'a pas été établie. Il existe un risque accru d'effets indésirables associés au sildénafil, (notamment les troubles visuels, l'hypotension, le priapisme et la syncope).
Inhibiteurs de la protéase	indinavir	L'atazanavir et l'indinavir sont tous deux associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée).
	ritonavir ou produits contenant du ritonavir	On ne connaît pas l'ampleur de l'augmentation de l'exposition à l'atazanavir ni les répercussions cliniques qui en découlent.

¹ Voir le Tableau 5 pour ce qui est de l'interaction avec le sildénafil lorsque cet agent est utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

EVOTAZ ne doit pas être administré en association avec un autre antirétroviral qui lui requiert l'utilisation d'un inhibiteur de la protéase (ou VITEKTA) pour augmenter son activité, car les recommandations posologiques pour de telles associations n'ont pas été établies.

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. Le cobicistat est un puissant inhibiteur du CYP3A. L'instauration d'un traitement par EVOTAZ chez des patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP3A, ou d'un traitement par des médicaments métabolisés par le CYP3A chez des patients déjà traités par EVOTAZ, peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de ces médicaments concomitants, laquelle peut augmenter ou prolonger les effets thérapeutiques ou indésirables de ces médicaments, ce qui risque de provoquer des effets graves, potentiellement mortels ou mortels. L'administration concomitante d'EVOTAZ et de médicaments qui induisent une augmentation de l'activité du CYP3A peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, de celle du médicament concomitant, causant une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence possible d'une

résistance. Le risque d'interactions médicamenteuses doit être pris en compte avant et pendant le traitement par EVOTAZ. Pendant le traitement par EVOTAZ, il est recommandé de passer en revue les autres médicaments pris par le patient et d'exercer une surveillance pour déceler l'apparition d'effets indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicamenteuses).

En raison de l'inhibition du CYP3A4 par EVOTAZ, l'administration concomitante d'EVOTAZ et de quétiapine peut entraîner une augmentation de la concentration de quétiapine. Des réactions indésirables graves à la quétiapine parfois menaçantes pour la vie, y compris une grave sédation et un coma, ont été signalées lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH et de quétiapine. EVOTAZ ne doit pas être administré en concomitance avec la quétiapine. Si une administration concomitante est nécessaire, réduire la dose de quétiapine et surveiller l'apparition de réactions indésirables associées à la quétiapine, tel qu'il est recommandé dans la monographie de la quétiapine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogénèse et mutagénèse

La fréquence des adénomes hépatocellulaires bénins étaient plus grande chez les souris femelles traitées à des doses élevées d'atazanavir, correspondant à une exposition systémique d'environ sept fois supérieure à celle chez les humains recevant la dose clinique recommandée de 400 mg. Chez les souris mâles ou chez les rats mâles et femelles, la fréquence des tumeurs n'a pas augmenté, quelle que soit la dose évaluée. La signification clinique des données de carcinogénèse chez les souris femelles est inconnue étant donné que les tumeurs hépatiques bénignes sont apparues seulement à des doses toxiques pour le foie (voir TOXICOLOGIE : [Carcinogénèse et mutagénèse](#)).

Appareil cardiovasculaire

Anomalies de la conduction cardiaque : Il a été démontré que l'atazanavir prolonge l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme chez certains patients. Chez les volontaires en bonne santé et les patients, les anomalies de la conduction auriculoventriculaire (AV) étaient asymptomatiques et limitées à un bloc AV du premier degré, à quelques exceptions près (voir [SURDOSAGE](#)). Après la commercialisation du médicament, on a signalé des cas de bloc AV du deuxième degré, de bloc AV du troisième degré, d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes et d'autres troubles de la conduction cardiaque chez des patients traités par l'atazanavir (voir EFFETS INDÉSIRABLES : [Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit](#)). Au cours des essais cliniques sur l'atazanavir, un bloc AV du premier degré asymptomatique a été observé chez 5,9 % des patients recevant l'atazanavir (n = 920), chez 3,0 % des patients recevant l'éfavirenz (n = 329), chez 5,2 % des patients traités par l'association lopinavir-ritonavir (n = 252) et chez 10,4 % des patients sous nelfinavir (n = 48). Lors de l'étude AI424-045, on a observé un bloc AV du premier degré asymptomatique chez 5 % (6/118) des patients sous atazanavir-ritonavir et 5 % (6/116) des patients sous lopinavir/ritonavir qui se sont soumis à une électrocardiographie en cours d'étude. En raison de l'expérience clinique limitée, l'atazanavir doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une affection préexistante du système de conduction (p. ex. un important bloc AV du

premier degré ou un bloc AV du deuxième ou du troisième degré).

Des allongements asymptomatiques de l'intervalle PR liés à la dose ont été observés chez des patients recevant l'atazanavir au cours d'études cliniques. Les médicaments connus pour provoquer des allongements de l'intervalle PR doivent être administrés avec précaution. Chez les patients ayant des antécédents de troubles de la conduction cardiaque (bloc AV du 2^e ou du 3^e degré ou bloc de branche complet), EVOTAZ doit être utilisé avec précaution et seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques. Il faut prendre des précautions particulières lorsqu'EVOTAZ est prescrit en association avec des médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT et/ou à des patients qui présentent déjà des facteurs de risque (bradycardie, syndrome du QT long congénital, déséquilibres électrolytiques) (voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

Dans une étude pharmacocinétique portant sur l'atazanavir (à 400 mg une fois par jour) et le diltiazem (à 180 mg une fois par jour), un substrat de l'isoenzyme CYP3A, on a observé une multiplication par deux de la concentration plasmatique du diltiazem avec un effet additif sur l'intervalle PR. Il faut envisager de réduire la dose de diltiazem de moitié lorsque ce dernier est administré en association avec EVOTAZ; une surveillance par ECG est recommandée. Dans une étude pharmacocinétique portant sur l'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, et l'aténolol à 50 mg, une fois par jour, on n'a observé aucun effet additif important de l'atazanavir et de l'aténolol sur l'intervalle PR. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'aténolol lorsque celui-ci est administré en même temps que l'atazanavir (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur l'atazanavir et/ou le cobicistat avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR, tels que les bêtabloquants (autres que l'aténolol), le vérapamil et la digoxine. On ne peut pas exclure un effet additif de l'atazanavir avec ces médicaments; par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'EVOTAZ est administré avec ces agents, en particulier ceux qui sont métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. le vérapamil) ou le CYP2D6 (p. ex. les bêtabloquants autres que l'aténolol) (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Diabète sucré et hyperglycémie : Les données recueillies après la commercialisation font état de cas de diabète sucré, d'exacerbation d'un diabète sucré préexistant et d'hyperglycémie chez des patients infectés par le VIH, traités par un inhibiteur de la protéase. Pour traiter ces réactions, on a prescrit à certains patients de l'insuline ou un agent hypoglycémiant par voie orale ou on a ajusté la posologie de ces médicaments. On a noté également, dans certains cas, la survenue d'une acidocétose diabétique. Chez certains patients qui ont cessé de prendre l'inhibiteur de la protéase, l'hyperglycémie a persisté. Étant donné que ces réactions ont été signalées spontanément, il est impossible d'en estimer la fréquence, ni d'établir un lien de causalité avec un traitement par inhibiteur de la protéase.

Redistribution des tissus adipeux

Une redistribution ou une accumulation des tissus adipeux, se traduisant entre autres par une obésité tronculaire, une accumulation de graisses au niveau dorsocervical (bosse de bison), un amaigrissement des membres et du visage, une augmentation du volume des seins et un aspect cushingoïde, ont été observées chez des patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces manifestations sont inconnus à l'heure actuelle. Un lien de causalité n'a pas été établi.

Hématologie

Hémophilie : On a signalé une augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, chez les patients souffrant d'hémophilie de type A et B traités par des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, on a dû administrer un supplément de facteur VIII. Dans plus de la moitié des cas signalés, le traitement par les inhibiteurs de la protéase a été poursuivi ou repris. Un lien de causalité entre le traitement par un inhibiteur de la protéase et ces effets n'a pas été établi.

Foie/effets biliaires

Atteinte hépatique et toxicité : L'atazanavir et le cobicistat sont principalement métabolisés par le foie. EVOTAZ n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : [Populations et maladies particulières](#)). Les patients présentant une infection sous-jacente par le virus de l'hépatite B ou C ou une importante élévation du taux de transaminases, avant le traitement, pourraient être davantage exposés à une hausse additionnelle du taux de transaminases ou à une décompensation hépatique. Chez ces patients, il faut effectuer une analyse des taux d'enzymes hépatiques avant d'entreprendre le traitement par EVOTAZ et surveiller les taux pendant le traitement.

Hyperbilirubinémie : La plupart des patients prenant de l'atazanavir présentent une hausse des taux de bilirubine indirecte (non conjuguée), reliée à l'inhibition de l'UDP-glucuronosyl-transférase (UGT). Cette hyperbilirubinémie est généralement réversible à l'arrêt de l'administration d'atazanavir. Les hausses des taux de transaminases hépatiques, qui accompagnent l'hyperbilirubinémie chez les patients sous EVOTAZ, devraient faire l'objet d'une évaluation permettant d'exclure d'autres causes. Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité à long terme chez les patients qui présentent des hausses persistantes des taux de bilirubine totale, supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Il faudrait envisager l'administration d'antirétroviraux autres qu'EVOTAZ si un ictère, y compris un ictère scléral, associé à la hausse des taux de bilirubine pose aux patients un problème d'ordre esthétique.

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant un traitement antirétroviral d'association incluant l'atazanavir, une composante d'EVOTAZ. Au cours de la phase initiale du traitement, un patient dont le système immunitaire répond au traitement peut présenter une

réaction inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (telles que l'infection par le complexe *Mycobacterium avium* [CMA ou MAC], l'infection à cytomégalovirus [CMV], la pneumonie à *Pneumocystis carinii* [PPC] et la tuberculose [TB]), pouvant nécessiter une évaluation plus poussée et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Graves) ont également été signalées dans le cadre de la reconstitution immunitaire. Cependant, le délai d'apparition est plus variable et ces maladies peuvent se manifester des mois après le début du traitement.

Angio-oedème : Des cas d'angio-oedème ont été signalés chez des patients recevant l'atazanavir (voir EFFETS INDÉSIRABLES, [Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit](#)).

Reins

Insuffisance rénale : Chez des sujets en bonne santé, environ 7 % de la dose d'atazanavir est éliminée sous forme inchangée dans les urines. L'atazanavir a été étudié chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale grave (n = 20), y compris ceux sous hémodialyse, à des doses multiples de 400 mg une fois par jour. On s'attend à ce que les effets de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'atazanavir chez les patients qui ne sont pas sous hémodialyse soit faible. Des augmentations modérées de la clairance de l'atazanavir et des niveaux d'exposition plus faibles ont été observés chez les patients sous hémodialyse. EVOTAZ ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime traitée par hémodialyse et qui ont déjà reçu un traitement anti-VIH (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Néphropathie chronique : On a signalé des cas de néphropathie chronique pendant la surveillance post-commercialisation chez les patients recevant un traitement par l'atazanavir (un composant d'Evotaz), avec ou sans ritonavir. Certains ont eu une issue fatale ou ont nécessité le recours à l'hémodialyse. EVOTAZ doit être administré avec prudence, particulièrement chez les patients qui présentent d'autres facteurs de risque de néphropathie chronique. Chez les patients qui manifestent des signes et symptômes de néphropathie chronique, les prescripteurs doivent évaluer le rapport bienfaits-risques avant de poursuivre le traitement par Evotaz.

Néphrolithiase et cholélithiase : On a signalé des cas de néphrolithiase et/ou de cholélithiase pendant la surveillance post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement par l'atazanavir, une composante d'EVOTAZ. Certains patients ont dû être hospitalisés afin d'obtenir des soins additionnels et certains ont eu des complications. Étant donné que ces réactions ont été signalées spontanément, il est impossible d'en estimer la fréquence. Si des signes et symptômes de néphrolithiase et/ou de cholélithiase se manifestent, on doit envisager l'arrêt temporaire du traitement ou son abandon.

Cholélithiase, cholécystite et cholestase : Après la commercialisation du médicament, on a signalé des cas de cholélithiase, de cholécystite et de cholestase chez des patients traités par l'association atazanavir/ritonavir dans le cadre de leur traitement antirétroviral (voir EFFETS INDÉSIRABLES, [Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit](#)).

Effets sur la créatinine sérique : Il a été démontré que le cobicistat, une composante d'EVOTAZ, diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine; il ne nuit toutefois pas à la fonction glomérulaire rénale réelle. Cet effet devrait être pris en compte lors de l'interprétation des changements dans la clairance de la créatinine estimée chez les patients qui commencent un traitement par EVOTAZ, en particulier chez ceux qui présentent des troubles médicaux ou qui prennent des médicaments dont le suivi repose sur la clairance de la créatinine estimée. Il n'existe aucune recommandation posologique concernant l'utilisation d'EVOTAZ en association avec d'autres médicaments qui nécessitent un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [Posologie recommandée et ajustement posologique](#), Insuffisants rénaux). Il faut envisager l'utilisation d'autres médicaments qui ne requièrent pas d'ajustement posologique.

Avant d'instaurer un traitement par EVOTAZ, il faut évaluer la clairance de la créatinine estimée. Bien que le cobicistat puisse entraîner une légère augmentation de la créatinine sérique et une légère baisse de la clairance de la créatinine estimée, sans nuire à la fonction glomérulaire rénale, les patients qui présentent une hausse confirmée de la créatinine sérique supérieure à 0,4 mg/dL par rapport à la valeur initiale doivent être suivis de près pour évaluer l'innocuité rénale.

Le traitement par EVOTAZ ne doit pas être instauré chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 70 mL/min, si un ou plusieurs des agents administrés en concomitance requièrent un ajustement posologique fondé sur la clairance de la créatinine (p. ex. emtricitabine, lamivudine, fumarate de ténofovir disoproxil ou adéfovir) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : [Pharmacodynamique](#), Effet sur la créatinine sérique et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Apparition d'une insuffisance rénale ou aggravation de l'insuffisance rénale lors de l'administration en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil

Des cas d'insuffisance rénale, notamment d'insuffisance rénale aiguë et de syndrome de Fanconi, ont été signalés lorsque le cobicistat est ajouté à un traitement antirétroviral contenant du fumarate de ténofovir disoproxil.

- Ne pas ajouter EVOTAZ à un schéma thérapeutique contenant du fumarate de ténofovir disoproxil chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est inférieure à 70 mL/min, car la dose de fumarate de ténofovir disoproxil doit être ajustée lorsque la clairance est inférieure à 50 mL/min et que les ajustements posologiques n'ont pas été déterminés lorsque le fumarate de ténofovir disoproxil est administré en association avec le cobicistat.
- Documenter la glycosurie et la protéinurie au départ, avant le début du traitement, et effectuer une surveillance régulière de la clairance de la créatinine estimée, de la glycosurie et de la protéinurie durant le traitement, lorsqu'EVOTAZ est administré en association avec le fumarate de ténofovir disoproxil.
- Mesurer le phosphore sérique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou qui présentent un risque d'insuffisance rénale.

- Éviter d'administrer EVOTAZ avec le fumarate de ténofovir disoproxil lorsqu'il y a ou qu'il y a eu récemment utilisation concomitante d'un agent néphrotoxique.

Résistance et résistance croisée

Résistance : Des isolats du VIH-1 moins sensibles à l'ATV ont été sélectionnés in vitro et ont également été obtenus de patients traités par l'ATV ou par l'association atazanavir/ritonavir (ATV/RTV). Des isolats du VIH-1 qui démontraient une résistance à l'ATV de 93 à 183 fois supérieure, provenant de trois souches virales différentes, ont été sélectionnés in vitro après 5 mois. Les mutations qui contribuaient à la résistance de ces VIH-1 à l'ATV comprenaient I50L, N88S, I84V, A71V et M46I. Des modifications au niveau des sites de clivage protéolytique ont également été relevées après la sélection du médicament. Les virus recombinants comportant la mutation I50L se multipliaient moins efficacement et présentaient une sensibilité in vitro accrue à d'autres IP (amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). Les substitutions I50L et I50V ont conféré une résistance sélective à l'ATV et à l'amprénavir, respectivement; cette résistance ne semblait pas croisée.

Une résistance génotypique et phénotypique est apparue au cours des études cliniques (voir MICROBIOLOGIE, [Résistance](#)).

Le cobicistat n'a aucune activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et ne contrebalance pas l'effet antiviral des inhibiteurs du VIH.

Résistance croisée : On a observé une résistance croisée entre les IP. Lors d'études cliniques sur l'ATV, les analyses phénotypiques et génotypiques initiales des isolats cliniques obtenus de sujets ayant déjà reçu des IP ont montré que les isolats présentant une résistance croisée à plusieurs IP démontraient aussi une résistance croisée à l'ATV. Plus de 90 % des isolats présentant les mutations I84V ou G48V étaient résistants à l'ATV. Plus de 60 % des isolats contenant les mutations L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V ou M46I/L ou une modification en V82 étaient résistants à l'ATV, de même que 38 % des isolats contenant la mutation D30N accompagnée d'autres modifications. Les isolats résistants à l'ATV démontraient également une résistance croisée à d'autres IP, avec plus de 90 % des isolats résistants à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir et au saquinavir, et 80 % des isolats résistants à l'amprénavir. Chez les patients traités antérieurement, les isolats viraux résistants aux IP qui contenaient la mutation I50L, en plus d'autres mutations associées à la résistance aux IP, démontraient également une résistance croisée à d'autres IP.

Les analyses génotypiques et/ou phénotypiques du virus avant le traitement peut aider à déterminer la sensibilité de celui-ci à l'ATV avant l'amorce du traitement par EVOTAZ.

Globalement, le nombre et le type de mutations initiales entraînant la résistance aux IP ont tous deux influé sur les taux de réponse chez les patients traités antérieurement (voir MICROBIOLOGIE, [Résistance croisée](#)).

Fonction sexuelle et reproduction

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, l'atazanavir a modifié le cycle œstral sans entraîner d'effets sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce. Les concentrations systémiques auxquelles les animaux ont été exposés étaient égales (rats mâles) ou deux fois supérieures (rats femelles) à la dose clinique, administrée chez l'humain (400 mg/jour).

Peau

Éruptions cutanées : Au cours des essais cliniques contrôlés, des éruptions cutanées (de tout grade, sans égard à la cause) se sont produites chez environ 20 % des patients traités par l'atazanavir. Dans les études cliniques, le délai médian d'apparition des éruptions cutanées était de 7,3 semaines, et leur durée médiane était de 1,4 semaine. Il s'agissait généralement d'éruptions maculopapuleuses légères à modérées. Le traitement par l'atazanavir a souvent été poursuivi sans interruption chez les patients ayant manifesté des éruptions cutanées. Dans les études cliniques, le taux d'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées était de moins de 1 %. Le traitement par l'atazanavir doit être abandonné s'il survient une grave éruption cutanée. On a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythème polymorphe et d'éruptions cutanées toxiques, y compris de syndrome DRESS (éruption médicamenteuse, éosinophilie et symptômes généraux) chez des patients recevant l'atazanavir (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation avec d'autres agents antirétroviraux

EVOTAZ est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Ne pas utiliser EVOTAZ en association avec des produits contenant les mêmes composants (atazanavir ou cobicistat) ni avec des produits à dose fixe contenant du cobicistat. Ne pas administrer EVOTAZ en association avec un autre antirétroviral qui nécessite un stimulant pharmacocinétique (p. ex. l'elvitégravir), car les recommandations posologiques pour de telles associations n'ont pas été établies et que ces associations pourraient entraîner une baisse de la concentration plasmatique de l'antirétroviral, causant ainsi une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance. Ne pas administrer EVOTAZ avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH. Ne pas administrer EVOTAZ en association avec la névirapine ou l'éfavirenz (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Populations particulières

Femmes enceintes :

EVOTAZ ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques pour le fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'une ou l'autre des composants d'EVOTAZ (atazanavir ou cobicistat) n'a été menée chez les femmes enceintes. Des cas d'acidose lactique, parfois d'issue fatale, et d'hyperlactatémie symptomatique ont été signalés chez les patients (y compris des femmes enceintes) recevant l'atazanavir en association avec des analogues nucléosidiques, qui sont associés à un risque accru d'acidose lactique. Le

sexe féminin et l'obésité sont aussi des facteurs de risque connus du syndrome d'acidose lactique. La contribution de l'atazanavir au risque d'apparition d'une acidose lactique n'a pas été établie.

Une hyperbilirubinémie s'est souvent produite durant le traitement par l'atazanavir. On ignore si l'administration d'EVOTAZ à la mère durant la grossesse peut entraîner une exacerbation de l'hyperbilirubinémie physiologique et causer un kernictère chez le nouveau-né ou le nourrisson. Durant la période précédant l'accouchement, il faut envisager une surveillance accrue et un traitement de rechange. On a montré que l'atazanavir traverse la barrière placentaire.

Au cours de l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat, l'atazanavir a produit une baisse transitoire du poids corporel des petits, à des taux d'exposition toxiques pour la mère deux fois supérieurs à la dose clinique, administrée chez l'humain.

Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : Afin de surveiller les effets, sur la mère et le fœtus, de l'exposition des femmes enceintes à EVOTAZ, on a ouvert un registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse. Les fournisseurs de soins de santé sont invités à y inscrire leurs patientes,

par Internet : <http://www.apregistry.com>

par téléphone : 1-800-258-4263

par télécopieur : 1-800-800-1052

Données du registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral : En janvier 2010, le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral a répertorié de façon prospective 635 cas de femmes enceintes exposées à un traitement d'association comprenant l'atazanavir (425 femmes exposées au cours du premier trimestre, 160 au cours du deuxième trimestre et 50 au cours du troisième trimestre). On a observé des anomalies congénitales chez neuf des 393 nouveau-nés (2,3 %) (exposition au cours du premier trimestre) et chez cinq des 212 nouveau-nés (2,4 %) (exposition au cours du deuxième ou troisième trimestre). Aucune association n'a été établie entre l'atazanavir et des anomalies congénitales précises dans le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral.

Allaitement

Atazanavir a été décelé dans le lait maternel. On ignore si, chez l'humain, le cobicistat est excrété dans le lait maternel. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets d'atazanavir ou du cobicistat sur la production de lait maternel. En raison du risque de transmission du VIH et de réactions indésirables graves chez le nourrisson, il faut prévenir les mères qu'elles ne doivent pas allaiter si elles prennent EVOTAZ.

Des études chez des rats ont révélé que l'atazanavir et le cobicistat étaient excrétés dans le lait.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'EVOTAZ n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (patients de plus de 65 ans)

On ne dispose d'aucune donnée pour faire des recommandations posologiques pour les patients de plus de 65 ans. En général, l'administration d'EVOTAZ à des patients âgés commande la prudence et une surveillance, étant donné la fréquence plus élevée d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que de maladies concomitantes et d'autres traitements médicamenteux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'innocuité de l'atazanavir et du cobicistat a été établie au cours d'une étude clinique de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par traitement actif (étude 114), au cours de laquelle 692 patients non traités antérieurement ont reçu l'atazanavir et le cobicistat (n = 344) ou l'atazanavir et le ritonavir (n = 348), administrés avec l'association à dose fixe emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, pendant au moins 48 semaines.

Voir le [Tableau 2](#) pour connaître la fréquence des réactions indésirables (de grades 2 à 4) survenues en cours de traitement chez au moins 2 % des sujets recevant l'atazanavir et le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pendant l'étude 114. L'ictère a été l'effet indésirable le plus souvent observé (fréquence égale ou supérieure à 5 %) chez les sujets recevant l'atazanavir et le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil, ce qui concorde avec le profil d'innocuité de l'atazanavir.

Tableau 2 – Réactions indésirables^a (de grades 2 à 4) au médicament apparues en cours de traitement chez ≥ 2 % des sujets recevant l'atazanavir et le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pendant l'étude 114 (analyse à la semaine 48)

	Atazanavir et cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil	Atazanavir et ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil
	N = 344	N = 348
TROUBLES OCULAIRES		
Ictère oculaire	3 %	1 %
TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX		

Tableau 2 – Réactions indésirables^a (de grades 2 à 4) au médicament apparues en cours de traitement chez ≥ 2 % des sujets recevant l'atazanavir et le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil pendant l'étude 114 (analyse à la semaine 48)

	Atazanavir et cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil	Atazanavir et ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil
Nausées	2 %	2 %
TROUBLES HÉPATOBIILIAIRES		
Ictère	6 %	3 %
Hyperbilirubinémie	4 %	3 %
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS		
Éruptions cutanées ^b	4 %	3 %

^a Les fréquences des effets indésirables sont fondées sur les effets indésirables de grades 2 à 4 survenus en cours de traitement et attribuables aux médicaments à l'étude.

^b Comprend le rash, le rash généralisé, le rash maculopapulaire, le rash maculaire et le rash morbilliforme.

Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les réactions indésirables au médicament d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) qui sont survenues en cours de traitement chez moins de 2 % des sujets recevant l'atazanavir et le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil durant l'étude 114 sont énumérés ci-dessous.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, constipation, douleur abdominale, hyperchlorhydrie

Troubles généraux et réactions au point d'administration : fatigue, asthénie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament

Troubles du métabolisme et de la nutrition : augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, diabète sucré, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : dorsalgie, myalgie, rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux : céphalées

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : avortement spontané

Troubles psychiatriques : insomnie, rêves anormaux, dépression, trouble affectif

Troubles rénaux et urinaires : syndrome de Fanconi acquis, néphrolithiase, insuffisance rénale, hématurie, hydronéphrose, néphropathie, colique néphrétique

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires : syndrome prémenstruel

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite allergique, folliculite pustuleuse à éosinophiles, hyperhidrose, prurit généralisé

Anomalies des valeurs de laboratoires : Les fréquences des anomalies des constantes biologiques (grade 3-4) survenues en cours de traitement chez au moins 1 % des sujets recevant l'atazanavir renforcé par le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil durant l'étude 114 sont présentées au [Tableau 3](#).

Tableau 3 : Anomalies des valeurs de laboratoires (grade 3-4) signalées chez ≥ 1 % des sujets recevant l'atazanavir renforcé par le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil durant l'étude 114 (analyse à la semaine 48)

Anomalies des paramètres de laboratoire	Atazanavir et cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (n = 344)	Atazanavir et ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (n = 348)
Bilirubine totale ($> 2,5 \times$ LSN)	65 %	57 %
Créatine kinase ($\geq 10,0 \times$ LSN)	6 %	6 %
Amylase sérique ^a ($> 2,0 \times$ LSN)	3 %	2 %
ALT ($> 5,0 \times$ LSN)	3 %	2 %
Hématies dans les urines (hématurie) (> 75 RBC/HPF)	3 %	2 %
Neutrophiles ($< 750/\text{mm}^3$)	2 %	1 %
AST ($> 5,0 \times$ LSN)	3 %	2 %
GGT ($> 5,0 \times$ LSN)	2 %	1 %
Glucose sérique (> 250 mg/dL)	2 %	1 %
Glucose urinaire (+4)	2 %	1 %

^a Chez les sujets dont l'amylasémie dépassait 1,5 fois la limite supérieure de la normale, un dosage de la lipase a également été effectué. La fréquence d'élévation du taux de lipase (grade 3-4) chez les patients recevant l'atazanavir renforcé par le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ou l'atazanavir renforcé par le ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil a été respectivement de 5 % (2/38) et de 4 % (1/28).

En plus des anomalies des paramètres de laboratoire énumérées au Tableau 3, une baisse de la clairance rénale de la créatinine et un débit de filtration glomérulaire anormal (\geq grade 2) ont été signalés chez moins de 2 % des sujets recevant l'atazanavir renforcé par le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil durant l'étude 114.

Il a été démontré que le cobicistat diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine; sans toutefois affecté la fonction glomérulaire rénale réelle. L'augmentation du taux de créatinine sérique attribuable à l'effet inhibiteur du cobicistat ne dépasse généralement pas la valeur initiale de plus de 0,4 mg/dL (35,36 $\mu\text{mol/L}$). Au cours de l'étude 114 on a observé des diminutions de la clairance de la

créatinine, estimée au début du traitement, par l'atazanavir renforcé par le cobicistat, mais la clairance s'est par la suite stabilisée. La variation moyenne (\pm écart type) du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), calculée par la méthode de Cockcroft-Gault après 48 semaines de traitement, a été de $-13,4 \pm 15,2$ mL/min dans le groupe recevant l'atazanavir renforcé par le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil et de $-8,7 \pm 14,5$ mL/min dans le groupe recevant l'atazanavir renforcé par le ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacodynamique](#), Effets sur la créatinine sérique).

Lipides sériques : Les variations des taux de cholestérol total, de cholestérol HDL, de cholestérol LDL et de triglycérides, par rapport aux valeurs initiales, sont présentées au [Tableau 4](#).

Tableau 4 : Valeurs des taux de lipides et variation moyenne par rapport aux valeurs initiales chez les sujets recevant l'atazanavir et le cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil ou l'atazanavir et le ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil durant l'étude 114 (analyse à la semaine 48)

	Atazanavir et cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil		Atazanavir et ritonavir avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil	
	Valeur initiale mg/dL	Variation à la 48 ^e semaine ^a	Valeur initiale mg/dL	Variation à la 48 ^e semaine ^a
Cholestérol total (à jeun)	164 [N = 323]	+5 [N = 278]	166 [N = 328]	+9 [N = 287]
Cholestérol HDL (à jeun)	43 [N = 322]	+4 [N = 277]	43 [N = 328]	+3 [N = 287]
Cholestérol LDL (à jeun)	103 [N = 322]	+6 [N = 278]	104 [N = 328]	+8 [N = 288]
Triglycérides (à jeun)	126 [N = 323]	+19 [N = 278]	132 [N = 328]	+32 [N = 287]

^a La variation par rapport à la valeur initiale est la moyenne des variations par rapport à la valeur de départ de chacun des patients, chez lesquels on connaissait les valeurs au départ et à la 48^e semaine.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C

La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance chez les patients ayant des antécédents d'hépatite B ou C.

Les patients ayant participé aux études cliniques sur l'atazanavir (AI424-138, AI424-045, AI424-008 ou AI424-034) qui présentaient une co-infection par l'hépatite B ou C chronique étaient plus susceptibles de présenter des taux de transaminases hépatiques élevés au début de l'étude que ceux qui ne présentaient pas d'hépatite virale chronique. La fréquence des hépatites ou des élévations des taux de transaminases survenues en cours de traitement chez les patients co-infectés était comparable dans les groupes traités par l'atazanavir et les groupes recevant les agents de comparaison. On n'a observé aucune différence quant à la fréquence des hausses du

taux sanguin de bilirubine.

Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit

Les effets suivants ont été relevés au cours de l'utilisation de l'atazanavir après l'autorisation de commercialisation. Étant donné que ces effets sont signalés spontanément d'une population de taille inconnue, on ne peut en estimer la fréquence. L'inclusion de ces effets est attribuable à leur gravité, au nombre de fois qu'ils ont été signalés, à leur lien causal avec l'atazanavir ou à une combinaison de ces facteurs.

Organisme entier : œdème

Troubles cardiaques et vasculaires : bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, prolongation de l'intervalle QTc, torsades de pointes, bloc de branche gauche

Système gastro-intestinal : pancréatite

Foie : anomalies de la fonction hépatique

Troubles hépatobiliaires : cholélithiase, cholécystite, cholestase

Système immunitaire : œdème de Quincke

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperglycémie, diabète de type 2

Appareil musculosquelettique : arthralgie

Fonction rénale : néphrolithiase, néphrite interstitielle, néphropathie chronique

Peau et phanères : prurit, alopecie, rash maculopapulaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Sommaire

Interactions médicamenteuses graves

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. Le cobicistat est un puissant inhibiteur du CYP3A. L'atazanavir et le cobicistat sont des substrats du CYP3A4. L'administration concomitante d'EVOTAZ et de médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A ou par l'UGT1A1 peuvent entraîner une hausse de la concentration plasmatique de l'autre médicament, laquelle pourrait augmenter ou prolonger ses effets thérapeutiques et indésirables.

Les médicaments qui augmentent l'activité du CYP3A4 peuvent réduire les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du cobicistat et diminuer l'effet thérapeutique d'EVOTAZ, ce qui peut entraîner l'émergence d'une résistance à l'atazanavir (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles](#)).

L'atazanavir est un inhibiteur faible à modéré du CYP2C8. La prudence est de mise lorsqu'on administre EVOTAZ en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. paclitaxel, répaglinide).

- Voir la section CONTRE-INDICATIONS.
- Voir le Tableau 5 pour la liste des interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles.

On n'a mené aucun essai sur les interactions médicamenteuses avec EVOTAZ (atazanavir et cobicistat). Les recommandations présentées au [Tableau 5](#) sont fondées soit sur des études menées sur les interactions médicamenteuses avec l'atazanavir non renforcé, l'atazanavir renforcé par le ritonavir ou le cobicistat, soit sur des prédictions tenant compte de l'importance de l'interaction prévue et du risque d'épisodes graves ou de perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ.

Atazanavir : L'atazanavir est métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450 et inhibe l'isoenzyme CYP3A4. *In vivo*, il a été montré que l'atazanavir ne déclenchait pas son propre métabolisme, ni n'augmentait la biotransformation de médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4. L'atazanavir est un inhibiteur faible à modéré du CYP2C8.

Cobicistat : Le cobicistat est principalement métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450 et inhibe l'isoenzyme CYP3A4. Le cobicistat est un faible inhibiteur du CYP2D6.

EVOTAZ :

- L'administration concomitante d'EVOTAZ et de médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. les inhibiteurs calciques, certains inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, les immunosuppresseurs et les inhibiteurs de la phosphodiesterase [PDE5]), par l'UGT1A1 et/ou par l'isoenzyme CYP2D6, ou de médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine-P, de la BCRP, de l'OATP1B1 et/ou de l'OATP1B3, peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de l'autre médicament, laquelle pourrait augmenter ou prolonger ses effets thérapeutiques et indésirables.
- En cas d'administration concomitante d'EVOTAZ et de médicaments qui induisent le CYP3A4 (p. ex. la rifampicine), la concentration plasmatique de l'atazanavir peut être abaissée et son effet thérapeutique réduit.
- En revanche, si EVOTAZ est administré en même temps que des médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole), les concentrations plasmatiques de l'atazanavir et du cobicistat peuvent s'élever.
- La prudence est de mise lorsqu'on administre EVOTAZ en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. paclitaxel, répaglinide).

Le [Tableau 1](#) présente les médicaments dont l'administration en concomitance avec EVOTAZ est contre-indiquée. Les interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles sont indiquées au [Tableau 5](#). Ces recommandations sont fondées soit sur des études menées sur les interactions médicamenteuses avec les composantes d'EVOTAZ, soit sur des prédictions tenant compte de l'importance de l'interaction prévue et du risque d'épisodes graves ou de perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<i>Antiviraux anti-VIH Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
préparation de didanosine tamponnée capsules à granules entérosolubles	↓ atazanavir ↓ didanosine ↔ cobicistat	L'exposition à l'atazanavir est sensiblement réduite lors de l'administration concomitante d'atazanavir et de comprimés de didanosine tamponnée. Il est recommandé d'administrer EVOTAZ avec des aliments, deux heures avant ou une heure après la préparation de didanosine tamponnée. La prise concomitante de didanosine entérosoluble et d'atazanavir avec des aliments réduit l'exposition à la didanosine. EVOTAZ et la didanosine entérosoluble doivent donc être administrés à des moments différents.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
fumarate de ténofovir disoproxil	↓ atazanavir ↑ ténofovir ↔ cobicistat	Le fumarate de ténofovir disoproxil peut réduire l'ASC et la C _{min} de l'atazanavir. Il est recommandé d'administrer EVOTAZ et le ténofovir DF à 300 mg avec des aliments lorsque ces deux médicaments sont pris en concomitance. L'atazanavir augmente les concentrations du ténofovir. Les concentrations plus élevées de ténofovir pourraient accentuer les effets indésirables associés à cet agent, dont les troubles rénaux. Les patients qui prennent EVOTAZ en association avec le ténofovir DF doivent être suivis afin qu'on puisse déceler tout effet indésirable associé au ténofovir.
Antiviraux anti-VIH : Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
delavirdine	↑ cobicistat ↑ delavirdine	L'administration concomitante de delavirdine et de cobicistat peut accroître les concentrations plasmatiques de l'un ou des deux agents. La dose appropriée de delavirdine en concomitance avec EVOTAZ n'a pas été établie. L'administration concomitante n'est pas recommandée.
éfavirenz	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↔ éfavirenz	Ne pas administrer EVOTAZ en concomitance avec l'éfavirenz. L'éfavirenz réduit la concentration plasmatique de l'atazanavir et on s'attend à ce qu'il réduise aussi celle du cobicistat. Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et l'émergence d'une résistance à l'atazanavir.
étravirine	↓ atazanavir ↓ cobicistat	Ne pas administrer EVOTAZ en concomitance avec l'étravirine, car on s'attend à ce que cela réduise la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance.
névirapine	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ névirapine	Ne pas administrer EVOTAZ en concomitance avec la névirapine. On s'attend à ce que la névirapine réduise les concentrations plasmatiques du cobicistat et de l'atazanavir, ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et l'émergence d'une résistance à l'atazanavir. On s'attend à ce que l'administration concomitante de névirapine et d'EVOTAZ augmente la concentration plasmatique de la névirapine, ce qui pourrait accroître le risque de toxicité associée à cette dernière.
rilpivirine	↑ rilpivirine ↔ cobicistat	On s'attend à ce que l'administration concomitante de rilpivirine et de cobicistat augmente la concentration plasmatique de la rilpivirine. On ne s'attend pas à ce que la rilpivirine ait un effet sur la concentration plasmatique du cobicistat. Aucun ajustement de la dose de rilpivirine n'est nécessaire lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec EVOTAZ.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<i>Antirétroviraux : Antagoniste du CCR5</i>		
maraviroc	↑ maraviroc	Le maraviroc est un substrat du CYP3A4 et sa concentration plasmatique augmente lorsqu'il est administré en concomitance avec un puissant inhibiteur du CYP3A. Lorsque le maraviroc est administré en concomitance avec EVOTAZ, sa posologie doit être de 150 mg, deux fois par jour. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie du maraviroc. On ne s'attend pas à ce que le maraviroc ait un effet sur les concentrations de l'atazanavir et du cobicistat.
<i>Antirétroviraux : Inhibiteurs de la protéase</i>		
saquinavir (capsules de gélatine molle)	↑ saquinavir	Les recommandations posologiques appropriées en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité de l'administration concomitante d'EVOTAZ et du saquinavir n'ont pas été établies.
autres inhibiteurs de la protéase du VIH	effets inconnus	Ne pas administrer EVOTAZ en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH, car l'exposition à l'inhibiteur de la protéase pourrait ne pas être adéquate.
<i>Antiviraux anti-VHC : Inhibiteurs de la protéase</i>		
bocéprévir	↓ atazanavir ↔ bocéprévir	L'administration concomitante du bocéprévir et de l'association atazanavir-ritonavir a réduit l'exposition à l'atazanavir. Les effets d'EVOTAZ sur l'exposition au bocéprévir sont inconnus. L'administration concomitante avec le bocéprévir n'est pas recommandée.
<u>AUTRES AGENTS</u>		
antiacides et médicaments tamponnés	↓ atazanavir	EVOTAZ devrait être administré deux heures avant ces médicaments ou une heure après.
analeptiques : modafinil	↓ atazanavir ↓ cobicistat	L'administration concomitante de modafinil, un inducteur du CYP3A, peut réduire la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance. D'autres analeptiques devraient être envisagés.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Antiarythmiques</u>		
amiodarone, disopyramide, flécaïnide, mexilétine, propafénone, lidocaïne (systémique)	↑ atazanavir ↑ antiarythmiques	EVOTAZ administré en concomitance pourrait entraîner des effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels. On doit faire preuve de prudence et il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de ces antiarythmiques s'ils sont utilisés en même temps qu'EVOTAZ.
digoxine	↑ digoxine	Lorsqu'EVOTAZ est administré en concomitance avec la digoxine, adapter progressivement la dose de digoxine et surveiller ses concentrations.
<u>Antibactériens (antibiotiques de type macrolides ou kétolides)</u>		
clarithromycine érythromycine télithromycine	↑ atazanavir ↑ cobicistat ↑ clarithromycine ↑ érythromycine ↑ télithromycine ↓ 14-OH clarithromycine	La clarithromycine, l'érythromycine et la télithromycine pourraient accroître les concentrations d'atazanavir et de cobicistat. On s'attend à ce que l'exposition à ces antibiotiques augmente. D'autres antibiotiques devraient être envisagés.
<u>Agents anticancéreux</u>		
dasatinib nilotinib vinblastine vincristine	↑ agents anticancéreux	Les concentrations de ces médicaments pourraient augmenter lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec EVOTAZ, accroissant le risque d'effets indésirables généralement associés à ces agents anticancéreux. Une réduction de la dose ou une modification de l'intervalle entre les doses de dasatinib et de nilotinib pourrait être nécessaire lorsqu'il y a administration concomitante avec EVOTAZ. Consulter les monographies du dasatinib et du nilotinib pour connaître les recommandations posologiques.
<u>Anticoagulants</u>		
warfarine	↑ warfarine	EVOTAZ administré en concomitance pourrait entraîner des saignements graves et/ou potentiellement mortels en raison de l'exposition accrue à la warfarine; l'administration simultanée de ces agents n'a pas été étudiée. Il est recommandé de surveiller le RIN (rapport international normalisé).

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Anticonvulsivants</u>		
oxcarbazépine	↓ atazanavir ↓ cobicistat	L'administration concomitante d'oxcarbazépine, un inducteur du CYP3A, peut considérablement diminuer la concentration plasmatique du cobicistat et, par conséquent, celle de l'atazanavir, ce qui peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance. D'autres anticonvulsivants devraient être envisagés.
clonazépam, éthosuximide	↑ clonazépam ↑ éthosuximide	Les concentrations du clonazépam et de l'éthosuximide peuvent augmenter lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec EVOTAZ. Il est recommandé d'assurer une surveillance clinique lorsque ces agents sont administrés avec EVOTAZ.
lamotrigine	lamotrigine : effets inconnus	Il est recommandé de surveiller les concentrations de la lamotrigine lorsqu'elle est administrée en concomitance avec EVOTAZ.
<u>Antidépresseurs</u>		
<i>inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) :</i> (p. ex. paroxétine)	↑ ISRS	Les concentrations des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine pourraient augmenter lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec le cobicistat, une composante d'EVOTAZ. Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire pour la plupart des médicaments de la classe des ISRS lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec EVOTAZ.
<i>antidépresseurs tricycliques :</i> (p. ex. amitriptyline, désipramine, imipramine et nortriptyline)	↑ antidépresseurs tricycliques	EVOTAZ administré en concomitance pourrait entraîner des effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels en raison de l'exposition accrue à ces agents; l'administration simultanée avec ces agents n'a pas été étudiée. La concentration de la désipramine augmente lorsqu'elle est administrée en association avec le cobicistat. Il est recommandé de surveiller les concentrations de ces médicaments s'ils sont utilisés en même temps qu'EVOTAZ.
<i>autres antidépresseurs :</i> trazodone	↑ trazodone	L'administration concomitante de trazodone et d'EVOTAZ peut accroître les concentrations plasmatiques de la trazodone. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre simultanément la trazodone et REYATAZ. Il faudrait envisager de réduire la dose de trazodone.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Antifongiques</u>		
kétoconazole, itraconazole	↑ atazanavir ↑ cobicistat ↑ kétoconazole ↑ itraconazole	Les concentrations du kétoconazole, de l'itraconazole et/ou du cobicistat peuvent augmenter lorsque ces agents sont pris en concomitance avec EVOTAZ. La prudence s'impose. Il n'existe aucune recommandation posologique précise concernant l'administration concomitante d'EVOTAZ et d'itraconazole ou de kétoconazole.
voriconazole	effets inconnus	Le voriconazole ne doit pas être administré en concomitance avec EVOTAZ, à moins qu'une évaluation des bienfaits et des risques justifie l'utilisation du voriconazole. Une surveillance clinique peut être nécessaire lorsqu'il y a administration concomitante avec EVOTAZ.
<u>Antigoutteux</u>		
colchicine	↑ colchicine	EVOTAZ ne doit pas être administré en concomitance avec la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Posologie recommandée de la colchicine lorsqu'elle est administrée en concomitance avec EVOTAZ : Traitement des crises de goutte : 0,6 mg (1 comprimé) en une prise, puis 0,3 mg (un demi-comprimé) une heure plus tard. Ne pas répéter avant trois jours. Prévention des crises de goutte : Si le schéma posologique initial était de 0,6 mg <i>deux fois</i> par jour, on doit le faire passer à 0,3 mg <i>une fois</i> par jour. Si le schéma posologique initial était de 0,6 mg <i>une fois</i> par jour, on doit le faire passer à 0,3 mg <i>une fois tous les deux jours</i> . Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) : Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).
<u>Antimycobactériens</u>		
rifabutine	↓cobicistat ↑ rifabutine	Une réduction de la dose de rifabutine allant jusqu'à 75 % (p. ex. 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine) est recommandée. Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, notamment la neutropénie et l'uvéite, s'impose.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Antipsychotiques</u>		
quétiapine	↑ quétiapine	EVOTAZ ne doit pas être administré en concomitance avec la quétiapine. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par EVOTAZ, on s'attend à ce que les concentrations de quétiapine augmentent, ce qui peut entraîner des réactions indésirables graves et/ou menaçantes pour la vie. Si une administration concomitante est nécessaire, il est conseillé d'effectuer une surveillance; de plus, une réduction de la dose de quétiapine pourrait être nécessaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
<u>Bêtabloquants</u>		
métoprolol carvédilol timolol	↔ atazanavir ↑ bêtabloquants	Les concentrations des bêtabloquants peuvent augmenter lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le cobicistat. Une surveillance clinique est recommandée et une réduction de la dose peut être nécessaire lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec EVOTAZ.
<u>Inhibiteurs calciques</u>		
diltiazem	↑ diltiazem et désacétyl- diltiazem	L'exposition au diltiazem et à un métabolite, le désacétyl-diltiazem, augmente lorsque le diltiazem est administré en concomitance avec l'atazanavir. Il faudrait envisager la possibilité de réduire de moitié la dose de diltiazem et une surveillance électrocardiographique est recommandée.
amlodipine, félodipine, nifédipine et vérapamil	↑ inhibiteurs calciques	La prudence s'impose. Il faudrait envisager d'ajuster la dose de l'inhibiteur calcique. Une surveillance électrocardiographique est recommandée.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</u>		
bosentan	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ bosentan	<p>Le bosentan est métabolisé par le CYP3A4 et est un inducteur du CYP3A4. L'administration concomitante de bosentan et d'EVOTAZ peuvent réduire les concentrations du cobicistat et de l'atazanavir, ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance.</p> <p>Administration de bosentan chez les patients qui prennent EVOTAZ : Dans le cas de patients qui reçoivent EVOTAZ depuis au moins 10 jours, entreprendre le traitement par le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou une fois tous les deux jours, selon la tolérance du patient.</p> <p>Administration d'EVOTAZ chez les patients qui prennent le bosentan : Interrompre le traitement par le bosentan au moins 36 heures avant d'entreprendre le traitement par EVOTAZ. Au moins 10 jours après le début du traitement par EVOTAZ, reprendre le traitement par le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou une fois tous les deux jours, selon la tolérance du patient.</p> <p>Passage de l'atazanavir renforcé par le ritonavir à EVOTAZ : Maintenir la dose de bosentan.</p>
<u>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</u>		
atorvastatine	↑ atorvastatine	Augmenter la dose d'atorvastatine avec prudence et administrer la plus faible dose nécessaire. Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté.
rosuvastatine	↑ rosuvastatine	La dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour. Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Antagonistes des récepteurs H₂</u>		
famotidine	↓ atazanavir	<p><i>Patients non traités antérieurement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> EVOTAZ, à prise unique quotidienne avec des aliments, doit être administré en même temps que la dose de l'antagoniste des récepteurs H₂, et/ou au moins 10 heures après. La dose de l'antagoniste des récepteurs H₂ ne doit pas dépasser une dose comparable à 40 mg de famotidine deux fois par jour. <p><i>Patients ayant déjà été traités :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients qui prennent également du fumarate de ténofovir disoproxil : Ne pas administrer EVOTAZ avec un antagoniste des récepteurs H₂ chez ces patients. Chez les patients déjà été traités et qui ne prennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil : EVOTAZ, à prise unique quotidienne avec des aliments, doit être administré en même temps que la dose de l'antagoniste des récepteurs H₂, et/ou au moins 10 heures après. La dose de l'antagoniste des récepteurs H₂ ne doit pas dépasser une dose comparable à 20 mg de famotidine deux fois par jour.
<u>Contraceptifs hormonaux</u>		
p. ex. progestatif/œstrogène	progestatif et œstrogène : effets inconnus	<p>Il n'existe pas de données permettant de formuler des recommandations sur l'utilisation d'EVOTAZ avec des contraceptifs oraux.</p> <p>Les concentrations d'éthinylestradiol et de noréthindrone augmentent lorsqu'un contraceptif oral combiné contenant ces agents est administré en concomitance avec l'atazanavir. D'autres méthodes de contraception (non hormonales) devraient être envisagées.</p>
<u>Immunosuppresseurs</u>		
p. ex. cyclosporine, sirolimus, tacrolimus	↑ immuno-suppresseurs	Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent augmenter lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec EVOTAZ. Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques lorsque des immunosuppresseurs sont administrés en même temps qu'EVOTAZ.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Stimulants des récepteurs β-adrénergiques administrés par inhalation</u>		
corticostéroïdes (administrés par voie générale) : dexaméthasone et autres corticostéroïdes	↓ atazanavir ↓ cobicistat ↑ corticostéroïdes	L'administration concomitante de dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes qui augmente l'activité du CYP3A peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique d'EVOTAZ et l'émergence d'une résistance à l'atazanavir. D'autres corticostéroïdes devraient être envisagés. L'administration concomitante de corticostéroïdes qui sont métabolisés par le CYP3A, en particulier dans le cas d'un traitement de longue durée, peut accroître le risque d'effets généraux liés aux corticostéroïdes, notamment le syndrome de Cushing et la suppression surrénale. Il faut soulever les bienfaits possibles du traitement et le risque d'effets généraux liés aux corticostéroïdes.
<u>Corticostéroïdes administrés par inhalation/par voie nasale</u>		
fluticasone et autres stéroïdes administrés par inhalation ou par voie intranasale	↑ fluticasone ↑ autres stéroïdes administrés par inhalation/par voie nasale	L'utilisation concomitante d'EVOTAZ et de propionate de fluticasone ou d'autres corticostéroïdes administrés par inhalation ou par voie nasale n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits possibles pour le patient l'emportent sur les risques. Il faudrait envisager un traitement de rechange, en particulier dans le cas d'un traitement de longue durée.
<u>Opiïdes</u>		
p. ex. buprénorphine, naloxone, méthadone, fentanyl, tramadol	↑ buprénorphine ↑ norbuprénorphine naloxone et méthadone : effets inconnus ↑ fentanyl ↑ tramadol	<i>Buprénorphine/naloxone/méthadone :</i> L'administration concomitante de buprénorphine et d'atazanavir augmente la concentration plasmatique de la buprénorphine et de la norbuprénorphine. L'administration concomitante d'EVOTAZ et de buprénorphine commande une surveillance clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée. <i>Fentanyl :</i> Lorsqu'EVOTAZ est administré en concomitance avec le fentanyl, une surveillance étroite des effets thérapeutiques et indésirables du fentanyl (y compris une dépression respiratoire potentiellement mortelle) est recommandée. <i>Tramadol :</i> Une réduction de la dose de tramadol peut être nécessaire lorsqu'il est administré en concomitance avec EVOTAZ.
<u>Neuroleptiques</u>		
perphénazine, rispéridone	↑ neuroleptiques	Une diminution de la dose des neuroleptiques métabolisés par le CYP3A ou le CYP2D6 peut être nécessaire lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec EVOTAZ.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Inhibiteurs de la PDE5 utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire</u>		
L'administration concomitante d'EVOTAZ et d'inhibiteurs de la PDE5 peut accroître les effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5, notamment l'hypotension, la syncope, les troubles visuels et le priapisme.		
tadalafil	↑tadalafil	L'administration concomitante d'EVOTAZ et de tadalafil utilisé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire est déconseillée.
<u>Inhibiteurs de la PDE5 utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile</u>		
sildénafil tadalafil	↑ sildénafil ↑ tadalafil	L'administration concomitante d'EVOTAZ et d'inhibiteurs de la PDE5 n'a pas été étudiée. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la protéase et d'un inhibiteur de la PDE5 devrait amener une importante élévation de la concentration de l'inhibiteur de la PDE5 et un plus grand nombre d'effets indésirables associés à l'inhibiteur de la PDE5, notamment l'hypotension, la syncope, les troubles visuels, et le priapisme. <ul style="list-style-type: none"> • Le vardénafil ne devrait pas être administré avec EVOTAZ. • Sildénafil : une réduction de la dose (25 mg toutes les 48 heures) est recommandée lorsque cet agent est administré en concomitance avec EVOTAZ. • Tadalafil : une réduction de la dose (10 mg toutes les 72 heures) est recommandée lorsque cet agent est administré en concomitance avec EVOTAZ. <p>Il faut utiliser ces agents avec prudence et exercer une surveillance pour déceler l'apparition d'effets indésirables.</p>
<u>Inhibiteurs de la pompe à protons</u>		
oméprazole	↓ atazanavir	Chez les patients non traités antérieurement, administrer EVOTAZ au moins 12 heures après l'inhibiteur de la pompe à protons. La dose de l'inhibiteur de la pompe à protons ne doit pas dépasser une dose comparable à 20 mg d'oméprazole une fois par jour. Chez les patients ayant déjà été traités, l'administration concomitante d'EVOTAZ et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée.

Tableau 5 – Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose des médicaments suivants ou du traitement par ces agents peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles

<i>Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament</i>	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<u>Sédatifs/hypnotiques</u>		
midazolam	↑ midazolam	<i>Midazolam injectable</i> : La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'EVOTAZ et de midazolam injectable. Il n'existe pas de données sur l'utilisation concomitante d'EVOTAZ et de midazolam administré par voie intraveineuse; les données sur l'administration concomitante d'autres inhibiteurs de la protéase semblent indiquer une augmentation possible de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques du midazolam. Si EVOTAZ est administré en concomitance avec le midazolam injectable, on doit assurer une surveillance clinique étroite pour déceler la présence d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée. Il faut également envisager une modification de la posologie.
bupirone clorazépate diazépam flurazépam	↑ sédatifs /hypnotiques	Les concentrations de cobicistat pourraient entraîner une hausse des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose et il est recommandé de surveiller les concentrations.

On ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses importantes entre EVOTAZ et la dapstone, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou l'érythromycine. De plus, aucune interaction médicamenteuse importante n'a été observée lorsque l'atazanavir, une composante d'EVOTAZ, a été administré en concomitance avec le fluconazole, l'acétaminophène ou l'aténolol; par conséquent, ces médicaments ne devraient pas interagir avec EVOTAZ.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Recommandations posologiques générales :

- Les comprimés EVOTAZ doivent être pris avec des aliments.
- Les comprimés EVOTAZ doivent être pris entiers et ne doivent pas être brisés, coupés ou écrasés.
- Chez les patients qui sont incapables de prendre le cobicistat, une composante d'EVOTAZ, veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets sur REYATAZ® pour plus d'information sur l'utilisation d'atazanavir sans cobicistat.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose d'EVOTAZ recommandée chez l'adulte est de un comprimé par voie orale, une fois par jour, avec des aliments.

Pour l'administration en concomitance avec des médicaments dont la posologie pourrait devoir être adaptée (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Gériatrie (> 65 ans)

Il n'existe pas de données permettant de faire des recommandations posologiques pour les patients de plus de 65 ans.

Pédiatrie (< 18 ans)

EVOTAZ ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

Insuffisants rénaux

EVOTAZ ne doit pas être administré aux patients atteints d'une néphropathie traitée par hémodialyse et qui ont déjà reçu un traitement anti-VIH.

Il a été démontré que le cobicistat, une composante d'EVOTAZ, diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine; il ne nuit toutefois pas à la fonction glomérulaire rénale réelle. Il faut tenir compte de cet effet lorsqu'EVOTAZ est administré en concomitance avec un médicament dont l'ajustement posologique est basée sur la clairance de la créatinine estimée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Reins](#) et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Populations et maladies particulières](#), Insuffisants rénaux).

Insuffisants hépatiques

EVOTAZ n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Foie/effets biliaires](#) et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Populations et maladies particulières](#), Insuffisants hépatiques).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'EVOTAZ et qu'il s'est écoulé 12 heures ou moins, il doit prendre la dose oubliée immédiatement. La prochaine dose d'EVOTAZ doit être prise à l'heure habituelle.

Si le patient a oublié une dose d'EVOTAZ et qu'il s'est écoulé plus de 12 heures, il doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si une dose d'EVOTAZ est oubliée, la dose suivante ne doit pas être doublée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage par EVOTAZ, il faut surveiller le patient pour déceler tout signe de toxicité.

Le traitement devrait comporter des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'ECG, et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique contre une surdose d'EVOTAZ. Étant donné que l'atazanavir et le cobicistat subissent un métabolisme hépatique important et qu'ils se lient fortement aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'EVOTAZ soit fortement éliminé par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Atazanavir : L'expérience sur le surdosage aigu par l'atazanavir chez l'humain est limitée. Des volontaires en bonne santé ont pris des doses uniques allant jusqu'à 1200 mg, sans manifester d'effets indésirables symptomatiques. Une surdose unique de 58,4 g d'atazanavir, que s'est administrée un patient atteint d'une infection par le VIH (146 fois la dose recommandée de 400 mg), a été associée à un bloc de branche bilatéral asymptomatique et à un allongement de l'intervalle PR. Ces manifestations se sont résolues spontanément. Aux fortes doses qui entraînent des expositions élevées au médicament, il arrive qu'on observe un ictère, résultant d'une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) sans que les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique soient modifiés, ou encore des troubles de la conduction cardiaque, y compris des allongements des intervalles PR et/ou QT. (Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, [Appareil cardiovasculaire](#), et [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Électrocardiogramme](#)).

Cobicistat : On dispose d'une expérience clinique limitée concernant l'administration de doses de cobicistat supérieures à la dose thérapeutique. Au cours de deux études, une dose unique de 400 mg de cobicistat a été administrée à 60 sujets en bonne santé. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. On ne connaît pas les effets de doses plus élevées.

Pour la prise en charge d'un cas présumé de surdosage du médicament, veuillez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

EVOTAZ est une association médicamenteuse à dose fixe composée de sulfate d'atazanavir, un antiviral, renforcé par le cobicistat, un stimulant pharmacocinétique.

L'atazanavir est un inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1. Ce composé inhibe sélectivement la maturation spécifique du virus des polyprotéines virales Gag et Gag-Pol dans les cellules infectées par le VIH-1, empêchant ainsi la formation de virions matures.

Le cobicistat est un inhibiteur sélectif, basé sur le mécanisme de la sous-famille du CYP3A du cytochrome P450. L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A, comme l'atazanavir, dont la biodisponibilité est limitée et la demi-vie écourtée en raison de leur métabolisme dépendant du CYP3A.

Pharmacodynamique

Effets sur la créatinine sérique

L'effet du cobicistat sur la créatinine sérique a été évalué dans le cadre d'un essai chez des sujets dont la fonction rénale était normale ($DFGe \geq 80$ mL/min, $N = 12$) et chez des patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée ($DFGe$ de 50 à 79 mL/min, $N = 18$). Une variation statistiquement significative du débit de filtration glomérulaire estimé, calculée selon la méthode de Cockcroft-Gault ($DFGe_{CG}$) par rapport aux valeurs initiales, a été observée après sept jours de traitement par le cobicistat à 150 mg chez les sujets dont la fonction rénale était normale ($-9,9 \pm 13,1$ mL/min) et chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée ($-11,9 \pm 7,0$ mL/min). Sept jours après l'arrêt du cobicistat, aucune variation statistiquement significative du $DFGe_{CG}$ par rapport aux valeurs initiales n'a été observée chez les sujets dont la fonction rénale était normale ou les patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les sujets dont la fonction rénale était normale et les patients qui présentaient une insuffisance rénale légère ou modérée, le traitement par le cobicistat n'a pas modifié le débit de filtration glomérulaire réel par rapport aux valeurs initiales, tel qu'il a été déterminé par la clairance du médicament indicateur, l'iohexol, ce qui indique que le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire de la créatinine, comme en témoigne la baisse du $DFGe_{CG}$, mais qu'il n'influe pas sur le débit de filtration glomérulaire réel.

Pharmacocinétique

Un comprimé d'EVOTAZ a procuré une exposition à l'atazanavir comparable (intervalles de confiance à 90 % compris entre 80,0 % et 125,0 %) à celle obtenue avec une capsule d'atazanavir (300 mg) et un comprimé de cobicistat (150 mg), après l'administration d'une dose orale unique avec un repas léger (336 kcal; 5,1 g de lipides, 63,3 g de glucides et 9,3 g de protéines) chez des sujets adultes en bonne santé ($N = 62$) (voir ESSAIS CLINIQUES, [Études de biodisponibilité comparatives](#)).

L'effet de stimulation pharmacocinétique du cobicistat sur la pharmacocinétique de l'atazanavir a été évaluée au cours de la sous-étude ($N = 48$) de l'étude 114, et au cours de laquelle des sujets infectés par le VIH-1 ont reçu 300 mg d'atazanavir avec 150 mg de cobicistat ou 300 mg d'atazanavir avec 100 mg de ritonavir, les deux schémas étant administrés avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil. Comme le montre le [Tableau 6](#), les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir à l'état d'équilibre étaient comparables lorsque celui-ci était administré avec le cobicistat ou le ritonavir (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Tableau 6 – Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± ET) de l'atazanavir obtenus dans la sous-étude pharmacocinétique de l'étude 114

Paramètre	Atazanavir et cobicistat avec l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil (n = 22)	Atazanavir et ritonavir avec l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 26)
ASC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	46,13 ± 26,18	47,59 ± 24,39
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3,91 ± 1,94	4,76 ± 1,94
C _{tau} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	0,80 ± 0,72	0,85 ± 0,72

Absorption :

Atazanavir : L'atazanavir est rapidement absorbé, son T_{max} étant de 2,5 heures environ. La pharmacocinétique de l'atazanavir n'est pas linéaire. On note une augmentation de l'ASC et de la C_{max} plus que proportionnelle à la dose, dans l'intervalle de 200 à 800 mg, une fois par jour. L'équilibre est atteint entre le 4^e et le 8^e jour et le médicament s'accumule par un facteur de 2,3 fois environ.

Cobicistat : Les concentrations plasmatiques maximales de cobicistat ont été observées 3 heures après l'administration par voie orale avec des aliments, chez les sujets infectés par le VIH-1. Les valeurs moyennes à l'état d'équilibre de C_{max}, d'ASC_{tau} et de C_{min} (moyenne ± ET) après l'administration de doses multiples de cobicistat chez des patients infectés par le VIH-1 (N = 68), ont été respectivement de 1,2 ± 0,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, de 10,9 ± 3,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ et de 0,07 ± 0,07 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Les expositions au cobicistat ne sont pas linéaires et sont plus que proportionnelles à la dose dans l'intervalle de doses de 50 à 400 mg, ce qui correspond à un mécanisme d'inhibition du CYP3A.

Effet des aliments

L'administration d'une dose unique d'EVOTAZ avec un repas léger (336 kcal, 5,1 g de lipides, 63,3 g de glucides et 9,3 g de protéines) a entraîné une augmentation de 42 % de la C_{max} de l'atazanavir, de 28 % de l'ASC de l'atazanavir, de 31 % de la C_{max} du cobicistat et de 24 % de l'ASC du cobicistat par rapport à l'état à jeun. L'administration d'une dose unique d'EVOTAZ avec un repas riche en gras (1 038 kcal, 59 g de lipides, 89,7 g de glucides et 37 g de protéines) a entraîné une réduction de 14 % de la C_{max} de l'atazanavir, mais n'a pas modifié l'ASC de l'atazanavir ni l'exposition au cobicistat (C_{max} et ASC) par rapport à l'état à jeun. À la suite d'un repas riche en graisses, la concentration d'atazanavir après 24 heures a augmenté d'environ 23 % en raison d'une absorption retardée; le T_{max} médian a augmenté de 2,0 à 3,5 heures.

Distribution :

Atazanavir : L'atazanavir se lie à 86 % aux protéines du sérum humain et cette liaison est indépendante de la concentration. Il se lie à l'alpha-1-glycoprotéine acide (AAG) et à l'albumine dans les mêmes proportions (89 % et 86 %, respectivement). Dans une étude menée sur plusieurs doses, administrées à des patients infectés par le VIH ayant reçu 400 mg d'atazanavir une fois par jour en même temps qu'un repas léger, pendant 12 semaines, l'atazanavir a été décelé dans le liquide céphalorachidien et le sperme. Le rapport liquide céphalorachidien/plasma pour

l'atazanavir (n = 4) allait de 0,0021 à 0,0226 et le rapport sperme/plasma (n = 5) de 0,11 à 4,42.

Cobicistat : Le cobicistat se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 97 à 98 % et le rapport moyen entre les concentrations plasmatique et sanguine était de 2.

Métabolisme :

Atazanavir : Les études menées chez des sujets humains et les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que l'atazanavir était métabolisé principalement par l'isozyme CYP3A4, et transformé en métabolites oxygénés qui étaient ensuite éliminés par voie biliaire sous forme libre ou glycuconjuguée. Les autres voies métaboliques mineures sont la N-désalkylation, l'hydrolyse et l'oxygénation, accompagnée de déshydrogénation.

On a caractérisé deux métabolites mineurs de l'atazanavir présents dans le plasma, mais ni l'un ni l'autre n'exerçait d'activité antivirale *in vitro*.

Cobicistat : Le cobicistat subit un métabolisme oxydatif par le CYP3A (voie majeure) et le CYP2D6 (voie mineure) et ne subit pas de glycuconjugaison. Après l'administration par voie orale de cobicistat marqué au C¹⁴, le cobicistat sous forme inchangée représentait 99 % de la radioactivité en circulation dans le plasma. De faibles concentrations de métabolites sont observées dans les urines et les fèces et ne contribuent pas à l'activité inhibitrice du cobicistat sur le CYP3A.

Élimination :

Atazanavir : Après une seule dose de 400 mg de ¹⁴C-atazanavir, 79 % et 13 % de la radioactivité totale ont été récupérés dans les selles et les urines, respectivement. Le médicament, sous forme inchangée, dans les selles et les urines représentait, respectivement, environ 20 % et 7 % de la dose administrée. La demi-vie d'élimination moyenne de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé (n = 214) et des patients adultes infectés par le VIH (n = 13) était d'environ 7 heures à l'état d'équilibre après l'administration quotidienne d'une dose de 400 mg avec un repas léger.

Cobicistat : Après l'administration par voie orale de [¹⁴C], 86 % et 8,2 % de la dose ont été récupérés dans les selles et les urines, respectivement. La demi-vie plasmatique terminale médiane du cobicistat après l'administration de TYBOST est d'environ 3 à 4 heures.

Populations et maladies particulières

Âge, sexe et race :

On a mené une étude sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir chez des sujets en bonne santé jeunes (n = 29; 18-40 ans) et âgés (n = 30; ≥ 65 ans). On n'a observé aucune différence cliniquement importante sur le plan pharmacocinétique, en rapport avec l'âge ou le sexe. On ne dispose pas de suffisamment de données pour établir si la race a des effets sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir. La pharmacocinétique du cobicistat n'a pas été établie chez les enfants (< 18 ans) et elle n'a pas été complètement évaluée chez les personnes âgées (> 65 ans). Aucune différence cliniquement pertinente liée au sexe ou à la race n'a été observée entre les hommes et les femmes quant à la pharmacocinétique du cobicistat.

Insuffisants hépatiques :

Les effets d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'association atazanavir et cobicistat n'ont pas été étudiés.

Atazanavir : L'atazanavir est métabolisé et éliminé principalement par le foie. Il a été étudié chez des patients d'âge adulte présentant une insuffisance hépatique modérée à grave (14 cas de la classe B de Child-Pugh et 2 cas de la classe C), après administration d'une dose unique de 400 mg. L'ASC(0-∞) moyenne a été de 42 % plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique que chez les volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne de l'atazanavir chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique a été de 12,1 heures, comparativement à 6,4 heures chez les volontaires en bonne santé. On s'attend à ce que les concentrations d'atazanavir soient plus élevées en présence d'une insuffisance hépatique modérée à grave.

Cobicistat : Le cobicistat est métabolisé et éliminé principalement par le foie. Une étude sur la pharmacocinétique du cobicistat a été réalisée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée entre les sujets atteints d'une insuffisance hépatique modérée et les sujets en bonne santé, quant à la pharmacocinétique du cobicistat. Les effets d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique du cobicistat n'ont pas été étudiés.

Insuffisants rénaux :

Atazanavir : Chez des sujets en bonne santé, environ 7 % de la dose d'atazanavir est éliminée sous forme inchangée dans les urines. L'atazanavir a été étudié chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale grave (n = 20), y compris ceux sous hémodialyse, à des doses multiples de 400 mg une fois par jour. La C_{max} moyenne de l'atazanavir a été inférieure de 9 %, l'ASC a été supérieure de 19 % et la C_{min} a été supérieure de 96 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave qui n'étaient pas sous hémodialyse (n = 10) par rapport aux sujets de même âge, poids et sexe présentant une fonction rénale normale. L'hémodialyse n'a produit aucune élimination importante de l'atazanavir. Lors d'une séance de dialyse de 4 heures, 2,1 % de la dose administrée a été éliminée. Les sujets sous hémodialyse semblaient présenter des niveaux d'exposition inférieurs par rapport aux sujets en bonne santé et aux insuffisants rénaux qui n'étaient pas sous hémodialyse. Lorsque l'atazanavir a été administré immédiatement après la dialyse chez des sujets sous hémodialyse (n = 10), les moyennes géométriques de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} de l'atazanavir ont été 42 %, 37 % et 54 % moins élevées, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Lorsque l'atazanavir a été administré 2 heures avant une séance d'hémodialyse de 4 heures, les moyennes géométriques de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} de l'ATV chez les sujets sous hémodialyse ont été 28 %, 25 % et 43 % moins élevées, respectivement, que chez les sujets présentant une fonction rénale normale. Le mécanisme associé à cette diminution est inconnu.

Cobicistat : Une étude de la pharmacocinétique de l'élvitégravir renforcé par le cobicistat a été menée chez des sujets non infectés par le VIH-1 qui présentaient une insuffisance rénale grave

(clairance de la créatinine estimée inférieure à 30 mL/min). Aucune différence significative n'a été observée entre les sujets présentant une insuffisance rénale grave et les sujets en bonne santé, quant à la pharmacocinétique du cobicistat, ce qui concorde avec la faible clairance rénale du cobicistat (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés EVOTAZ doivent être conservés à 25 °C, mais la température peut varier entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EVOTAZ est un comprimé d'association à dose fixe administré par voie orale qui contient 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir) et 150 mg de cobicistat.

Ingrédients inactifs :

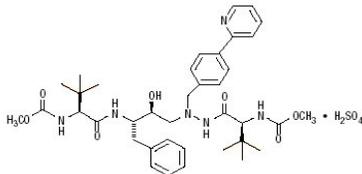
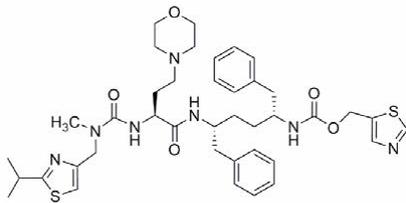
- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycolate sodique d'amidon, crospovidone, acide stéarique, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose et dioxyde de silicium.
- Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane, talc, triacétine et oxyde ferrique rouge.

Les comprimés EVOTAZ sont ovales, biconvexes, recouverts d'une pellicule de couleur rose, gravés de l'inscription « 3641 » sur une face et lisses de l'autre. Chaque flacon contient 30 comprimés ainsi qu'un déshydratant (gel de silice) et est muni d'une fermeture à l'épreuve des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun :	Sulfate d'atazanavir	Cobicistat
Nom chimique :	(3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-diméthyléthyl)-8-hydroxy-4,11-dioxo-9-(phénylméthyl)-6-[[4-(2-pyridinyl)phényl]méthyl]-2,5,6,10,13-acide pentaazatétradécane dioïque diméthyl ester, sulfate (1 :1)	1,3-thiazol-5-ylméthyl [(2R,5R)-5-{{(2S)-2-[(méthyl}{2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]méthyl} carbamoyl)amino]-4-(morpholin-4-yl)butanoyl]amino}-1,6-diphénylhexan-2-yl]carbamate
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{38}H_{52}N_6O_7 \bullet H_2SO_4$ 802,9 (sel de l'acide sulfurique) 704,9 (base libre)	$C_{40}H_{53}N_7O_5S_2$ 776,0
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	Le sulfate d'atazanavir est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle. Il est légèrement soluble dans l'eau (4-5 mg/mL, équivalent de base libre), le pH d'une solution saturée dans l'eau étant de 1,9 environ à 24 ± 3 °C.	Le cobicistat est adsorbé sur du dioxyde de silicium. Il est de couleur blanche à jaune pâle. La solubilité est d'environ 0,1 mg/mL dans l'eau à 20 °C. Le coefficient de partage (log P) est de 4,3 (tampon <i>n</i> -octanol/phosphate de pH 8,5) et le pKa est pKa1 = 1,8 (groupe thiazole), pKa2 = 2,5 (groupe alkylthiazole), pKa3 = 6,4 (groupe morpholino).

ESSAIS CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

L'activité du cobicistat a été démontrée dans le cadre d'études pharmacocinétiques. Lors de ces études, l'exposition à l'atazanavir renforcé par 150 mg de cobicistat était comparable à celle observée avec 100 mg de ritonavir (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacodynamique](#), Effets sur la stimulation pharmacocinétique).

L'innocuité et l'efficacité de l'atazanavir administré en association avec le cobicistat ont été évaluées au cours d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par traitement actif (étude 114) chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et dont la clairance de la créatinine estimée était supérieure à 70 mL/min (N = 692) au départ.

La répartition aléatoire a été stratifiée selon le taux d'ARN du VIH-1 ($\leq 100\ 000$ copies/mL ou $> 100\ 000$ copies/mL). Le taux de réponse virologique, défini par l'atteinte d'une charge virale indétectable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL), a été évalué dans les deux groupes de traitement.

Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude 114 sont présentées au [Tableau 7](#).

Tableau 7 : Étude 114 – Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

Étude	Posologie, voie d'administration	Données démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
114	Atazanavir à 300 mg avec cobicistat à 100 mg (une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil ou Atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil	N = 344 Sexe : n (%) Hommes 287 (83,4) Femmes 57 (16,6) Âge médian (min-max) 36 (19-62) Race : Blanche – 198 (57,6) Noire – 65 (18,9) Asiatique – 44 (12,8) Autre – 37 (10,8) Pourcentage de sujets ayant une charge virale > 100 000 copies/mL : 38,4 % Numération lymphocytaire CD4+ médiane initiale (min-max), cellules/mm³ : 348 (1-1 075) Pourcentage de sujets ayant une numération	N = 348 Sexe : n (%) Hommes 287 (82,5) Femmes 61 (17,5) Âge médian (min-max) 37 (19-70) Race : Blanche – 215 (61,8) Noire – 63 (18,1) Asiatique – 37 (10,6) Autre – 33 (9,5) Pourcentage de sujets ayant une charge virale > 100 000 copies/mL : 41,1 % Numération lymphocytaire CD4+ médiane initiale (min-max), cellules/mm³ : 341 (10-1 455) Pourcentage de sujets ayant une numération

Tableau 7 : Étude 114 – Traitement à l'étude et caractéristiques démographiques des sujets adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

Étude	Posologie, voie d'administration	Données démographiques	
		Groupe de traitement	Groupe témoin
		lymphocytaire CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³ : 17,4 %	lymphocytaire CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³ : 16,4 %

Les résultats du traitement après 48 semaines sont présentés au [Tableau 8](#).

Tableau 8 : Étude 114 – Résultats virologiques du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines^a

	Atazanavir à 300 mg avec cobicistat à 100 mg (une fois par jour) + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 344)	Atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (n = 348)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	85 %	87 %
Différence entre les traitements	-2,2 % (IC à 95 % = -7,4 %, 3,0 %)	
Échec de la réponse virologique^b	6 %	4 %
Aucune donnée virologique durant la fenêtre de la 48^e semaine	9 % (31)	9 % (30)
Abandon du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables ou du décès ^c	6 % (22)	7 % (23)
Abandon du médicament à l'étude pour d'autres motifs et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^d	3 % (9)	2 % (7)
Données manquantes durant la fenêtre mais prise du médicament à l'étude	0 %	0 %

^a La fenêtre de la semaine 48 se situe entre les jours 309 et 378 (inclusivement).

^b Comprend les sujets qui présentaient un taux ≥ 50 copies/mL durant la fenêtre de la 48^e semaine, les sujets qui ont abandonné le traitement prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets qui ont abandonné le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité et qui au moment de l'abandon présentaient un taux ≥ 50 copies/mL.

^c Comprend les sujets qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables ou d'un décès à tout moment entre le jour 1 et la fenêtre de la 48^e semaine; on ne dispose ainsi d'aucune donnée virologique sur le traitement durant la fenêtre précisée.

^d Comprend les sujets qui ont abandonné le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable, un décès ou un manque ou une perte d'efficacité, p. ex. les sujets qui ont retiré leur consentement et les patients perdus de vue pour le suivi, etc.

L'atazanavir administré avec le cobicistat et l'association emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil s'est révélé non inférieur à l'atazanavir administré avec le ritonavir et l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, pour ce qui est de l'atteinte d'un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL.

Durant l'étude 114, l'augmentation moyenne du nombre de lymphocytes CD4+ entre le début de l'étude et la 48^e semaine a été de 213 cellules/mm³ chez les patients recevant l'atazanavir et le cobicistat et de 219 cellules/mm³ chez ceux prenant l'atazanavir et le ritonavir.

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative ouverte, croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et comportant 5 périodes a été menée auprès de 64 sujets en bonne santé (40 hommes et 24 femmes) pour comparer la biodisponibilité de l'atazanavir administré en concomitance avec le cobicistat sous forme d'un comprimé d'association à dose fixe (1 x 300 mg/150 mg) à celle d'agents uniques (capsule d'atazanavir à 300 mg + comprimé de cobicistat à 150 mg), pris après un repas léger, et la biodisponibilité relative de l'atazanavir administré en concomitance avec le cobicistat sous forme d'un comprimé d'association à dose fixe à celle d'agents uniques, pris à jeun, ainsi que pour examiner l'effet des aliments sur la biodisponibilité de l'atazanavir sous forme d'un comprimé d'association à dose fixe.

Les résultats de la comparaison de la biodisponibilité de l'atazanavir et du cobicistat en comprimé d'association à dose fixe à celle d'agents uniques (capsule d'atazanavir à 300 mg + comprimé de cobicistat à 150 mg) après un repas léger (336 kcal; 5,1 g de lipides [14 %], 63,3 g de glucides [75 %] et 9,3 g de protéines [11 %]) sont présentés ci-après (N = 62).

Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir (repas léger)

Atazanavir (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _(0-T) (ng•h/mL)	34 905,41 36 871,94 (31)	32 774,78 35 661,43 (38)	106,5	101,2-112,0
ASC _(INF) (ng•h/mL)	35 672,92 37 801,76 (32)	33 522,82 36 698,74 (39)	106,4	101,1-112,0
C _{max} (ng/mL)	4 104,17 4 335,97 (32)	3 831,93 4 188,87 (39)	107,3	101,2-113,7
C ₂₄ (ng/mL)	449,36 520,43 (52)	415,98 502,36 (58)	108,4	101,4-115,8
T _{max} ^ε (h)	2,50 (2,00-4,05)	3,00 (2,00-5,55)		
Demi-vie [¶] (h)	7,50 (35)	7,54 (39)		

* Atazanavir/cobicistat à 300 mg/150 mg en comprimé d'association à dose fixe, avec un repas léger

† Atazanavir à 300 mg en capsule (Bristol-Myers Squibb, États-Unis) + cobicistat à 150 mg en comprimé (Gilead, Canada), avec un repas léger

^ε Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

[¶] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

Tableau 10 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat (repas léger)

Cobicistat (1 x 150 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _(0-T) (ng•h/mL)	8 866,19 9 582,17 (38)	8 738,14 9 577,31 (42)	101,9	98,3-105,7
ASC _(INF) (ng•h/mL)	9 178,99 10 024,94 (41)	9 045,14 10 027,45 (45)	101,9	98,2-105,8
C _{max} (ng/mL)	1 347,52 1 404,58 (29)	1 321,20 1 394,54 (32)	102,3	99,1-105,7
T _{max} ^ε (h)	2,52 (1,00-5,00)	2,52 (1,00-5,00)		
Demi-vie [¶] (h)	4,33 (33)	4,34 (33)		

* Atazanavir/cobicistat à 300 mg/150 mg en comprimé d'association à dose fixe, avec un repas léger

† Atazanavir à 300 mg en capsule (Bristol-Myers Squibb, États-Unis) + cobicistat à 150 mg en comprimé (Gilead, Canada), avec un repas léger

^ε Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

[¶] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Électrocardiogramme : effet sur les intervalles PR et QT

Atazanavir : On a constaté des allongements de l'intervalle PR, en fonction de la concentration et de la dose, chez des volontaires en bonne santé recevant l'atazanavir. Dans une étude contrôlée par placebo (AI424-076), le changement moyen maximal (+/- ET) au niveau de l'intervalle PR par rapport à la valeur précédant l'administration de la dose a été de 24 ms (+/- 15) après la prise de 400 mg d'atazanavir (n = 65) par voie orale comparativement à 13 ms (+/- 11) après la prise du placebo (n = 67). Les allongements de l'intervalle PR observés lors de cette étude n'étaient pas accompagnés de symptômes. On dispose de peu de données sur les risques d'interactions pharmacodynamiques entre l'atazanavir et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme chez l'humain (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets électrocardiographiques de l'atazanavir ont été établis au cours d'une étude de pharmacologie clinique portant sur 72 sujets en bonne santé. On a comparé des doses de 400 mg et de 800 mg par voie orale à un placebo; aucun effet de la concentration de l'atazanavir sur l'intervalle QTc p n'a été observé (selon la correction de Fridericia). Chez 1 793 patients infectés par le VIH et recevant un traitement antirétroviral, l'allongement de l'intervalle QTc était comparable dans les groupes traités par l'atazanavir et les groupes recevant les agents de comparaison. Aucun sujet bien portant, ni aucun patient infecté par le VIH, recevant de l'atazanavir n'a présenté un intervalle QTc > 500 ms.

Cobicistat : Les effets électrocardiographiques du cobicistat ont été établis au cours d'une étude menée auprès de 48 sujets adultes en bonne santé. Le cobicistat n'a pas allongé l'intervalle QTcF à des doses de 250 mg et de 400 mg, lesquelles correspondent respectivement à des expositions deux et quatre fois supérieures à la dose thérapeutique recommandée. Un allongement de l'intervalle PR a été observé chez des sujets recevant le cobicistat dans le cadre de la même étude. La différence moyenne maximale (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 %) pour l'intervalle PR, par rapport au placebo après correction en fonction de la valeur initiale, a été de 9,5 ms (12,1) avec la dose de 250 mg de cobicistat et de 20,2 ms (22,8) avec la dose de 400 mg. Comme la dose thérapeutique proposée de cobicistat est inférieure à la dose minimale examinée dans le cadre de l'étude approfondie sur l'intervalle QT, il est peu probable que le traitement par le cobicistat provoque un allongement cliniquement pertinent de l'intervalle PR.

Au cours d'une étude clinique menée chez 35 sujets en bonne santé, les échocardiogrammes réalisés au début de l'étude puis après l'administration de 150 mg de cobicistat, une fois par jour pendant au moins 15 jours, n'ont révélé aucun changement cliniquement significatif de la fonction ventriculaire gauche.

Interactions médicamenteuses

Voir également [CONTRE-INDICATIONS](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

L'atazanavir est métabolisé dans le foie par le système enzymatique du cytochrome P450 et inhibe l'isoenzyme CYP3A4 et l'UGT1A1 à des concentrations cliniquement pertinentes, les Ki étant de 2,35 µM (isoforme CYP3A4) et de 1,9 µM. Le cobicistat est un puissant inhibiteur basé

sur le mécanisme du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2D6. EVOTAZ ne doit pas être administré en même temps que des médicaments qui ont un indice thérapeutique étroit et qui sont des substrats du CYP3A et/ou de l'UGT1A1 (voir CONTRE-INDICATIONS). On s'attend à ce que les médicaments qui amplifient l'activité du CYP3A4 augmentent la clairance de l'atazanavir, entraînant une baisse de ses concentrations plasmatiques. L'administration concomitante d'EVOTAZ et d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A4 peut élever les concentrations plasmatiques d'atazanavir.

L'atazanavir est un faible inhibiteur du CYP2C8. La prudence est de mise lorsqu'on administre EVOTAZ en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex. paclitaxel, répaglinide).

In vivo, il a été montré que l'atazanavir ne stimulait pas son propre métabolisme, ni n'augmentait la biotransformation de certains médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4. Dans une étude menée sur plusieurs doses, l'atazanavir a entraîné la baisse du rapport entre les taux urinaires de 6 β -OH cortisol et de cortisol endogènes par rapport aux valeurs initiales, ce qui indique que la production du CYP3A4 n'a pas été induite.

Des études ont été effectuées sur les interactions médicamenteuses entre l'atazanavir et le cobicistat séparément et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance, ainsi que certains médicaments couramment utilisés comme indicateurs d'interactions pharmacocinétiques. Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition à l'atazanavir sont présentés au [Tableau 11](#). Les effets de l'atazanavir sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont indiqués au [Tableau 12](#).

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Aténolol	50 mg, 1 f.p.j. j 7-11 et j 19-23	400 mg, 1 f.p.j., j 1-11	19	1,00 (0,89, 1,12)	0,93 (0,85, 1,01)	0,74 (0,65, 0,86)
Clarithromycine	500 mg, 2 f.p.j., j 7-10 et j 18-21	400 mg, 1 f.p.j., j 1-10	29	1,06 (0,93, 1,20)	1,28 (1,16, 1,43)	1,91 (1,66, 2,21)
didanosine (ddI) (comprimés tamponnés) plus stavudine (d4T)	ddI : 200 mg x 1 dose d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose en même temps que ddI et d4T	31	0,11 (0,06, 0,18)	0,13 (0,08, 0,21)	0,16 (0,10, 0,27)
	ddI : 200 mg x 1 dose d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose 1 heure après ddI + d4T	31	1,12 (0,67, 1,18)	1,03 (0,64, 1,67)	1,03 (0,61, 1,73)

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
didanosine (ddI) (capsules à granules entérosolubles) ^b	400 mg j 8 (avec des aliments)	400 mg, 1 f.p.j., j 2-8	34	1,03 (0,93, 1,14)	0,99 (0,91, 1,08)	0,98 (0,89, 1,08)
	400 mg j 19 (avec des aliments)	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 9-19	31	1,04 (1,01, 1,07)	1,00 (0,96, 1,03)	0,87 (0,82, 0,92)
diltiazem	180 mg, 1 f.p.j., j 7-11 et j 19-23	400 mg, 1 f.p.j., j 1-11	30	1,04 (0,96, 1,11)	1,00 (0,95, 1,05)	0,98 (0,90, 1,07)
éfavirenz	600 mg, 1 f.p.j., j 7-20	400 mg, 1 f.p.j., j 1-20	27	0,41 (0,33, 0,51)	0,26 (0,22, 0,32)	0,07 (0,05, 0,10)
famotidine	40 mg, 2 f.p.j., j 7-12 ^c	400 mg, 1 f.p.j., j 1-12 ^c	15	0,53 (0,34, 0,82)	0,59 (0,40, 0,87)	0,58 (0,37, 0,89)
	40 mg, 2 f.p.j., j 7-12 ^d	400 mg, 1 f.p.j., (soir) j 1-6, j 7-12 ^d	14	1,08 (0,82, 1,41)	0,95 (0,74, 1,21)	0,79 (0,60, 1,04)
	40 mg, 2 f.p.j., j 11-20 ^{c,e}	300 mg, 1 f.p.j./ ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 1-20 ^{c,e}	14	0,86 (0,79, 0,94)	0,82 (0,75, 0,89)	0,72 (0,64, 0,81)
	20 mg, 2 f.p.j., j 11-17	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j./ténofovir 300 mg 1 f.p.j., jours 1 à 10 (matin), puis 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j./ténofovir 300 mg 1 f.p.j., jours 11 à 17 (matin) (administration concomitante avec la famotidine) ^{m,n}	18	0,91 (0,84, 0,99)	0,90 (0,82, 0,98)	0,81 (0,69, 0,94)

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
	40 mg 1 f.p.j. (soir), j 18-24	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j./ténofovir 300 mg 1 f.p.j., jours 1 à 10 (matin), puis 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j./ténofovir 300 mg 1 f.p.j., jours 18 à 24 (matin) (12 h après la dose de famotidine du soir) ⁿ	20	0,89 (0,81, 0,97)	0,88 (0,80, 0,96)	0,77 (0,63, 0,93)
	40 mg, 2 f.p.j., j 18-24	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j./ténofovir 300 mg 1 f.p.j., jours 1 à 10 (matin), puis 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j./ténofovir 300 mg 1 f.p.j., jours 18 à 24 (matin) (10 h après la dose de famotidine du soir et 2 h avant la dose de famotidine du matin) ⁿ	18	0,74 (0,66, 0,84)	0,79 (0,70, 0,88)	0,72 (0,63, 0,83)
fluconazole	200 mg, 1 f.p.j., j 11-20	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 1 à 10, puis 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 11 à 20	29	1,03 (0,95, 1,11)	1,04 (0,95, 1,13)	0,98 (0,85, 1,13)
kétoconazole	200 mg, 1 f.p.j., j 7-13	400 mg, 1 f.p.j., j 1-13	14	0,99 (0,77, 1,28)	1,10 (0,89, 1,37)	1,03 (0,53, 2,01)

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
névirapine ^{f,g}	200 mg, 2 f.p.j., j 1-23	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 4 à 13, puis 400 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 14-23	23, 22 ^h	0,72 (0,60, 0,86) 1,02 (0,85, 1,24)	0,58 (0,48, 0,71) 0,81 (0,65, 1,02)	0,28 (0,20, 0,40) 0,41 (0,27, 0,60)
oméprazole	40 mg, 1 f.p.j., j 7-12 ⁱ	400 mg, 1 f.p.j., j 1-12	16	0,04 (0,04, 0,05)	0,06 (0,05, 0,07)	0,05 (0,03, 0,07)
	40 mg, 1 f.p.j., j 11-20 ⁱ	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 1-20	15	0,28 (0,24, 0,32)	0,24 (0,21, 0,27)	0,22 (0,19, 0,26)
	20 mg 1 f.p.j., j 17-23 (matin)	300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 7 à 16 (soir), puis 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 17 à 23 (soir) ^{o,p}	13	0,61 (0,46, 0,81)	0,58 (0,44, 0,75)	0,54 (0,41, 0,71)
rifabutine	150 mg, 1 f.p.j., j 15-28	400 mg, 1 f.p.j., j 1-28	7	1,34 (1,14, 1,59)	1,15 (0,98, 1,34)	1,13 (0,68, 1,87)
rifampine	600 mg, 1 f.p.j., j 17-26	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 7-26	16	0,47 (0,41, 0,53)	0,28 (0,25, 0,32)	0,02 (0,02, 0,03)
ritonavir ^j	100 mg, 1 f.p.j., j 11-20	300 mg, 1 f.p.j., j 1-20	28	1,86 (1,69, 2,05)	3,38 (3,13, 3,63)	11,89 (10,23, 13,82)
ténofovir ^k	300 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 9-16	400 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 1-16	34	0,79 (0,73, 0,86)	0,75 (0,70, 0,81)	0,60 (0,52, 0,68)
ténofovir ^k et ritonavir	ténofovir ^k 300 mg, 1 f.p.j., j 15-42	300 mg, 1 f.p.j. et ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 1-42	10	0,72 ^l (0,50, 1,05)	0,75 ^l (0,58, 0,97)	0,77 ^l (0,54, 1,10)
voriconazole (Sujets porteurs d'au moins un allèle CYP2C19 fonctionnel)	200 mg, 2 f.p.j., j 2-3, 22-30; 400 mg, 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-30	20	0,87 (0,80, 0,96)	0,88 (0,82, 0,95)	0,80 (0,72, 0,90)

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en présence de médicaments administrés en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
voriconazole (Sujets non porteurs d'un allèle CYP2C19 fonctionnel)	50 mg, 2 f.p.j, j 2-3, 22-30; 100 mg, 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-30	8	0,81 (0,66, 1,00)	0,80 (0,65, 0,97)	0,69 (0,54, 0,77)

^a N = nombre de sujets

^b Le 8^e et le 19^e jour, on a administré simultanément la ddi entérosoluble à 400 mg et l'atazanavir à 400 mg avec des aliments.

^c Administration simultanée.

^d Administration 10 heures après la famotidine et deux heures avant.

^e L'administration de l'atazanavir à 300 mg et du ritonavir à 100 mg une fois par jour, en concomitance avec la famotidine à 40 mg, deux fois par jour, a entraîné une moyenne géométrique de la C_{max} d'atazanavir similaire à celle obtenue lors de l'administration en monothérapie de l'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, alors que les valeurs de l'ASC et de la C_{min} ont été 1,79 et 4,46 fois plus élevées, respectivement.

^f L'étude a été menée auprès de patients infectés par le VIH.

^g Comparativement aux données historiques portant sur l'atazanavir à 400 mg sans névirapine (n = 13), les rapports des moyennes géométriques (intervalles de confiance à 90 %) pour la C_{max}, l'ASC et la C_{min} étaient de 1,42 (0,98, 2,05), 1,64 (1,11, 2,42) et 1,25 (0,66, 2,36), respectivement, pour l'association atazanavir à 300 mg/ritonavir à 100 mg, et de 2,02 (1,42, 2,87), 2,28 (1,54, 3,38) et 1,80 (0,94, 3,45), respectivement, pour l'association atazanavir à 400 mg/ritonavir à 100 mg.

^h Étude menée en groupes parallèles; n pour l'association atazanavir/ritonavir plus névirapine; n pour l'association atazanavir à 300 mg/ritonavir à 100 mg sans névirapine. Les sujets avaient pris de la névirapine avant leur admission à l'étude.

ⁱ L'oméprazole a été administré à jeun, 2 heures avant l'atazanavir.

^j Comparativement aux données obtenues antérieurement sur l'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, l'administration d'atazanavir/ritonavir à raison de 300/100 mg, une fois par jour, augmente les moyennes géométriques de la C_{max}, de l'ASC et de la C_{min} de l'atazanavir de 18 %, de 103 % et de 671 %, respectivement. Les moyennes géométriques des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir, lorsque celui-ci est administré en concomitance avec le ritonavir, sont : C_{max} = 6 129 ng/mL, ASC = 57 039 ng•h/mL et C_{min} = 1 227 ng/mL.

^k Fumarate de ténofovir disoproxil. On a observé des résultats similaires lors d'études où le ténofovir et l'atazanavir étaient administrés à 12 heures d'intervalle.

^l Rapport de l'association atazanavir-ritonavir-ténofovir sur l'association atazanavir-ritonavir. L'administration de 300 mg d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir produit une exposition à l'atazanavir plus élevée qu'une dose de 400 mg d'atazanavir (voir la note ^g).

^m Des résultats similaires ont été observés lorsque la famotidine à 20 mg 2 f.p.j. a été administrée 2 heures après et 10 heures avant l'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg en concomitance avec le ténofovir à 300 mg.

ⁿ L'association atazanavir/ritonavir/ténofovir a été administrée après un repas léger.

^o L'oméprazole à 20 mg a été administré 30 minutes avant un repas léger le matin et l'association atazanavir à 300 mg et ritonavir à 100 mg a été administrée le soir après un repas léger, à un intervalle de 12 heures de la prise d'oméprazole.

^p L'association atazanavir à 300 mg et ritonavir à 100 mg une fois par jour administrée à un intervalle de 12 heures par rapport à la dose quotidienne de 20 mg d'oméprazole a produit une augmentation de la moyenne géométrique de l'ASC (de 10 %) et de la C_{min} (de 2,4 fois) ainsi qu'une diminution de la C_{max} (de 29 %) de l'atazanavir par rapport à la dose de 400 mg d'atazanavir administrée une fois par jour sans oméprazole (jours 1 à 6 de l'étude).

Les effets de l'administration concomitante d'atazanavir sur l'ASC, la C_{max} et la C_{min} d'autres médicaments sont résumés au [Tableau 12](#).

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments lorsque l'atazanavir est administré en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C_{max}	ASC	C_{min}
acétaminophène	1 g, 2 f.p.j., j 1-20	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-20	10	0,87 (0,77, 0,99)	0,97 (0,91, 1,03)	1,26 (1,08, 1,46)
aténolol	50 mg, 1 f.p.j. j 7-11 et j 19-23	400 mg, 1 f.p.j., j 1-11	19	1,34 (1,26, 1,42)	1,25 (1,16, 1,34)	1,02 (0,88, 1,19)
buprénorphine	une dose d'entretien stable de naloxone par jour	400 mg, 1 f.p.j. x 5 jours	10	buprénorphine : 1,64 norbuprénorphine : 1,36	buprénorphine : 1,93 norbuprénorphine : 1,76	buprénorphine : 1,99 norbuprénorphine : 1,64
clarithromycine	500 mg, 2 f.p.j., j 7-10 et j 18-21	400 mg, 1 f.p.j., j 1-10	21	1,50 (1,32, 1,71) OH- clarithromycine : 0,28 (0,24, 0,33)	1,94 (1,75, 2,16) OH- clarithromycine : 0,30 (0,26, 0,34)	2,60 (2,35, 2,88) OH- clarithromycine : 0,38 (0,34, 0,42)
didanosine (ddI) (comprimés tamponnés) plus stavudine (d4T)	ddI : 200 mg x 1 dose d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose en même temps que ddI et d4T	31	ddI : 0,92 (0,84, 1,02) d4T : 1,08 (0,96, 1,22)	ddI : 0,98 (0,92, 1,05) d4T : 1,00 (0,97, 1,03)	ND d4T : 1,04 (0,94, 1,16)
didanosine (ddI) (capsules à granules entérosolubles) ^b	400 mg j 1 (à jeun), j 8 (avec des aliments)	400 mg, 1 f.p.j., j 2-8	34	0,64 (0,55, 0,74)	0,66 (0,60, 0,74)	1,13 (0,91, 1,41)
diltiazem	180 mg, 1 f.p.j., j 7-11 et j 19-23	400 mg, 1 f.p.j., j 1-11	28	1,98 (1,78, 2,19) désacétyl- diltiazem : 2,72 (2,44, 3,03)	2,25 (2,09, 2,16) désacétyl- diltiazem : 2,65 (2,45, 2,87)	2,42 (2,14, 2,73) désacétyl- diltiazem : 2,21 (2,02, 2,42)
éthynylestradiol et noréthindrone ^c	Ortho-Novum [®] 7/7/7, 1 f.p.j., j 1-29	400 mg, 1 f.p.j., j 16-29	19	éthynylestradiol : 1,15 (0,99, 1,32) noréthindrone : 1,67 (1,42, 1,96)	éthynylestradiol : 1,48 (1,31, 1,68) noréthindrone : 2,10 (1,68, 2,62)	éthynylestradiol : 1,91 (1,57, 2,33) noréthindrone : 3,62 (2,57, 5,09)

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments lorsque l'atazanavir est administré en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
éthynylestradiol et norgestimate ^d	Tri-Cyclen® 1 f.p.j., j 1-28, puis Tri-Cyclen® LO 1 f.p.j., j 29-42 ^e	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 29-42	13	éthynylestradiol : 0,84 (0,74, 0,95) 17-déacétyl norgestimate ^f : 1,68 (1,51, 1,88)	éthynylestradiol : 0,81 (0,75, 0,87) 17-déacétyl norgestimate ^f : 1,85 (1,67, 2,05)	éthynylestradiol : 0,63 (0,55, 0,71) 17-déacétyl norgestimate ^f : 2,02 (1,77, 2,31)
fluconazole	200 mg, 1 f.p.j., j 1-20	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-20	30	1,05 (0,99, 1,10)	1,08 (1,02, 1,15)	1,07 (1,00, 1,15)
méthadone	dose d'entretien stable, j 1-15	400 mg, 1 f.p.j., j 2-15	16	(R)-méthadone ^g 0,91 (0,84, 1,0) total : 0,85 (0,78, 0,93)	(R)-méthadone ^g 1,03 (0,95, 1,10) total : 0,94 (0,87, 1,02)	(R)-méthadone ^g 1,11 (1,02, 1,20) total : 1,02 (0,93, 1,12)
névirapine ^{h,i}	200 mg, 2 f.p.j., j 1-23	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 4-13, puis 400 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 14-23	23	1,17 (1,09, 1,25) 1,21 (1,11, 1,32)	1,25 (1,17, 1,34) 1,26 (1,17, 1,36)	1,32 (1,22, 1,43) 1,35 (1,25, 1,47)
oméprazole ^j	40 mg, dose unique j 7 et j 20	400 mg, 1 f.p.j., j 1-12	16	1,24 (1,04, 1,47)	1,45 (1,20, 1,76)	ND
rifabutine	300 mg, 1 f.p.j., j 1-10, puis 150 mg, 1 f.p.j., j 11-20	600 mg, 1 f.p.j. ^k , j 11-20	3	1,18 (0,94, 1,48) 25-O-désacétyl- rifabutine : 8,20 (5,90, 11,40)	2,10 (1,57, 2,79) 25-O-désacétyl- rifabutine : 22,01 (15,97, 30,34)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-désacétyl- rifabutine : 75,6 (30,1, 190,0)

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments lorsque l'atazanavir est administré en concomitance

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N ^a	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	C _{min}
	150 mg, 2 f.p.s., j 1-15	300 mg, 1 f.p.j./ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 1-17	7	2,49 ^l (2,03, 3,06) 25-O-désacétyl-rifabutine : 7,77 (6,13, 9,83)	1,48 ^l (1,19, 1,84) 25-O-désacétyl-rifabutine : 10,90 (8,14, 14,61)	1,40 ^l (1,05, 1,87) 25-O-désacétyl-rifabutine : 11,45 (8,15, 16,10)
rosiglitazone ^m	dose unique de 4 mg, j 1, 7	400 mg, 1 f.p.j., j 2-7	14	1,08 (1,03, 1,13)	1,35 (1,26, 1,44)	ND
saquinavir (capsules de gélatine molle)	1 200 mg, 1 f.p.j., j 1-13	400 mg, 1 f.p.j., j 7-13	7	4,39 (3,24, 5,95)	5,49 (4,04, 7,47)	6,86 (5,29, 8,91)
ténofovir ⁿ	300 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 9-16 et j 24-30	400 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 1-16	33	1,14 (1,08, 1,20)	1,24 (1,21, 1,28)	1,22 (1,15, 1,30)
voriconazole (Sujets porteurs d'au moins un allèle CYP2C19 fonctionnel)	200 mg, 2 f.p.j., j 2-3, 22-30; 400 mg, 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-30	20	0,90 (0,78, 1,04)	0,67 (0,58, 0,78)	0,61 (0,51, 0,72)
voriconazole (Sujets non porteurs d'un allèle CYP2C19 fonctionnel)	50 mg, 2 f.p.j., j 2-3, 22-30; 100 mg, 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-30	8	4,38 (3,55, 5,39)	5,61 (4,51, 6,99)	7,65 (5,71, 10,2)
lamivudine + zidovudine	150 mg lamivudine + 300 mg zidovudine, 2 f.p.j., j 1-12	400 mg, 1 f.p.j., j 7-12	19	lamivudine : 1,04 (0,92, 1,16) zidovudine : 1,05 (0,88, 1,24) zidovudine glycuconjuguée : 0,95 (0,88, 1,02)	lamivudine : 1,03 (0,98, 1,08) zidovudine : 1,05 (0,96, 1,14) zidovudine glycuconjuguée : 1,00 (0,97, 1,03)	lamivudine : 1,12 (1,04, 1,21) zidovudine : 0,69 (0,57, 0,84) zidovudine glycuconjuguée : 0,82 (0,62, 1,08)

^a N = nombre de sujets

^b Le 8^e et le 19^e jour, on a administré simultanément la ddl entérosoluble à 400 mg et l'atazanavir à 400 mg avec des aliments.

- ^c Jusqu'à ce que la dose d'éthinylestradiol à 25 µg en association avec l'atazanavir soit normalisée par rapport à la dose d'éthinylestradiol à 35 µg sans atazanavir, les rapports des moyennes géométriques (intervalles de confiance à 90 %) pour la C_{max}, l'ASC et la C_{min} étaient de 0,82 (0,73, 0,92), 1,06 (0,95, 1,17) et 1,35 (1,11, 1,63), respectivement.
- ^d Jusqu'à ce que la dose d'éthinylestradiol à 35 µg en association avec atazanavir/ritonavir soit normalisée par rapport à la dose d'éthinylestradiol à 25 µg sans atazanavir/ritonavir, les rapports des moyennes géométriques (intervalles de confiance à 90 %) pour la C_{max}, l'ASC et la C_{min} étaient de 1,17 (1,03, 1,34), 1,13 (1,05, 1,22) et 0,88 (0,77, 1,00), respectivement.
- ^e Toutes les patientes ont été soumises à une période préparatoire de 28 jours, soit un cycle complet d'Ortho Tri-Cyclen[®]. Ortho Tri-Cyclen[®] contient 35 µg d'éthinylestradiol. Ortho Tri-Cyclen[®] LO contient 25 µg d'éthinylestradiol. Les résultats ont été normalisés en fonction d'une dose d'éthinylestradiol de 35 µg.
- ^f Le 17-déacétyl norgestimate est le métabolite actif du norgestimate.
- ^g La R-méthadone est l'isomère actif de la méthadone.
- ^h L'étude a été menée auprès de patients infectés par le VIH.
- ⁱ Les sujets ont été traités par la névirapine avant leur admission à l'étude.
- ^j L'oméprazole a été utilisé comme détecteur métabolique du CYP2C19. L'oméprazole a été administré deux heures après l'atazanavir, le septième jour; le 20^e jour, il a été administré seul, deux heures après un repas léger.
- ^k Pas à la dose thérapeutique recommandée d'atazanavir.
- ^l Comparativement à la rifabutine à 150 mg administrée seule une fois par jour, jours 1 à 10 (n = 14). Total de la rifabutine + 25-O-déacétyl-rifabutine : ASC 2,19 (1,78, 2,69).
- ^m La rosiglitazone a été utilisée comme substrat sonde du CYP2C8.
- ⁿ Fumarate de ténofovir disoproxil. On a observé des résultats similaires lors d'études où le ténofovir et l'atazanavir étaient administrés à 12 heures d'intervalle.

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au cobicistat sont présentés au [Tableau 13](#). Les effets du cobicistat sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont indiqués au [Tableau 14](#).

Au cours des études sur les interactions médicamenteuses avec le cobicistat, on n'a observé aucune interaction cliniquement significative entre le cobicistat et la famotidine ou l'oméprazole.

Tableau 13 : Paramètres pharmacocinétiques du cobicistat en présence de médicaments administrés en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de cobicistat (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat ^{b, d} administré en concomitance (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
famotidine	40 mg, 1 f.p.j., 12 heures après l'elvitégravir	150 mg, 1 f.p.j. ^c	10	↔	↔	↔
	40 mg, 1 f.p.j., en même temps que l'elvitégravir		16	↔	↔	↔
oméprazole	20 mg, 1 f.p.j. 2 heures avant l'elvitégravir	150 mg, 1 f.p.j. ^c	11	↔	↔	↔

Tableau 13 : Paramètres pharmacocinétiques du cobicistat en présence de médicaments administrés en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de cobicistat (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat ^{b, d} administré en concomitance (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
	20 mg, 1 f.p.j. 2 heures avant l'elvitégravir		11	↔	↔	↔
carbamazépine	200 deux fois par jour	150 mg, 1 f.p.j. ^c	12	↓72 (↓76 à ↓67)	↓84 (↓86 à ↓82)	↓90 (↓93 à ↓86)
rifabutine	150 mg, tous les 2 jours	150 mg, 1 f.p.j. ^c	12	↔	↔	↓66 (↓74 à ↓54)
rosuvastatine	Dose unique de 10 mg	150 mg, 1 f.p.j. ^c	10	↔	↔	↔

^a Toutes les études sur les interactions ont été effectuées chez des volontaires en bonne santé.

^b ↑ = augmentation, ↓ = réduction; ↔ aucun effet

^c L'étude a été menée en présence de 150 mg d'elvitégravir.

^d La comparaison est fondée sur une dose de 150 mg/150 mg d'elvitégravir/de cobicistat, une fois par jour.

Tableau 14 : Paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments lorsque le cobicistat est administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de cobicistat (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat ^b administré en concomitance (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
buprénorphine	16-24 mg, 1 f.p.j.	150 mg, 1 f.p.j. ^c	17	↑12 (↓2 à ↑27)	↑35 (↑18 à ↑55)	↑66 (↑43 à ↑93)
norbuprénorphine				↑24 (↑3 à ↑49)	↑42 (↑22 à ↑67)	↑57 (↑31 à ↑88)
carbamazépine	200 deux fois par jour	150 mg, 1 f.p.j. ^c	12	↑40 (↑32 à ↑49)	↑43 (↑36 à ↓52)	↑51 (↑41 à ↑62)
carbamazépine-10,11-époxyde				↓27 (↓30 à ↓22)	↓35 (↓37 à ↓34)	↓41 (↓43 à ↓39)
naloxone	4-6 mg, 1 f.p.j.	150 mg, 1 f.p.j. ^c	17	↓28 (↓39 à ↓15)	↓28 (↓41 à ↓13)	ND
R-méthadone	80-120 mg, 1 f.p.j.	150 mg, 1 f.p.j. ^c	11	↔	↔	↔
S-méthadone				↔	↔	↔

Tableau 14 : Paramètres pharmacocinétiques de certains médicaments lorsque le cobicistat est administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Dose de cobicistat (mg)	N	% de variation des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat ^b administré en concomitance (IC à 90 %)		
				C _{max}	ASC	C _{min}
norgestimate/ (↑143 à ↑192) éthinyloestradiol	0,180/0,215/ 0,250 norgestimate, 1 f.p.j.	150 mg, 1 f.p.j. ^c	13	↑108 (↑100 à ↑117)	↑126 (↑115 à ↑137)	↑167 (↑143 à ↑192)
	0,025 éthinyloestradiol 1 f.p.j.			↔	↓25 (↓31 à ↓19)	↓44 (↓48 à ↓39)
désipramine	dose unique de 50 mg	150 mg, 1 f.p.j.	8	↑24 (↑8 à ↑44)	↑65 (↑36 à ↑102)	NC
digoxine	dose unique de 0,5 mg	150 mg, 1 f.p.j.	22	↑41 (↑29 à ↑55)	↔	NC
éfavirenz	dose unique de 600 mg	150 mg, 1 f.p.j.	17	↓13 (↓20 à ↓6)	↔	NC
rifabutine 25-O-désacétyl- rifabutine	150 mg, tous les 2 jours	150 mg, 1 f.p.j. ^c	12	↔ ^d ↑384 ^d (↑309 à ↑474)	↔ ^d ↑525 ^d (↑408 à ↑669)	↔ ^d ↑394 ^d (↑304 à ↑504)
rosuvastatine	Dose unique de 10 mg	150 mg, 1 f.p.j. ^c	10	↑89 (↑48 à ↑142)	↑38 (↑14 à ↑67)	↑43 (↑8 à ↑89)

^a Toutes les études sur les interactions ont été effectuées chez des volontaires en bonne santé.

^b ↑ = augmentation, ↓ = réduction; ↔ aucun effet

^c L'étude a été menée en présence de 150 mg d'elvitégravir.

^d La comparaison est fondée sur une dose de 150 mg/150 mg d'elvitégravir/de cobicistat, une fois par jour.

NC = non calculé

MICROBIOLOGIE

EVOTAZ est une association à dose fixe composée d'atazanavir (ATV) renforcé par le stimulant pharmacocinétique cobicistat. L'ATV est un inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1. Ce composé inhibe sélectivement la maturation spécifique du virus des polyprotéines virales Gag et Gag-Pol dans les cellules infectées par le VIH-1, empêchant ainsi la formation de virions matures. Le cobicistat est un inhibiteur basé sur le mécanisme de l'isoenzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A). L'inhibition par le cobicistat du métabolisme médié par le CYP3A augmente l'exposition systémique aux substrats du CYP3A.

Activité antivirale *in vitro*

L'atazanavir affiche une activité anti-VIH-1 à une concentration moyenne de 2 à 5 nM efficace à 50 % (CE50) en l'absence de sérum humain contre différents isolats de laboratoire et cliniques cultivés sur des cellules mononucléaires de sang périphérique, des macrophages, des cellules CEM-SS et des cellules MT-2. En culture cellulaire, l'ATV agit contre les isolats des

sous-types A, B, C, D, AE, AG, F, G et J du VIH-1 du groupe M. L'ATV agit de façon variable contre les isolats du VIH-2 (de 1,9 à 32 nM), avec des valeurs de CE50 supérieures aux valeurs de CE50 des isolats provenant de patients ayant connu des échecs thérapeutiques. Deux études portant sur les associations médicamenteuses avec l'ATV ont montré un effet antiviral, allant d'additif à antagoniste, *in vitro* en présence de l'abacavir et des INNTI (défavirdine, éfavirenz et névirapine) ainsi qu'un effet antiviral additif *in vitro* en présence des IP (amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir), des INTI (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine et zidovudine), de l'enfuvirtide, un inhibiteur de fusion du VIH-1 et, finalement, de deux médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite virale, l'adéfovir et la ribavirine. Parallèlement, on n'a noté aucune augmentation de la cytotoxicité.

Le cobicistat n'a pas inhibé la protéase du VIH-1 recombinant dans les essais biochimiques et n'a aucune activité antivirale détectable contre le VIH-1, le VHB ou le VHC et ne contrecarre pas l'effet antiviral des inhibiteurs du VIH.

Résistance

Études cliniques portant sur des patients n'ayant jamais été traités recevant l'atazanavir à 300 mg en association avec le cobicistat à 150 mg : Dans une analyse des échecs thérapeutiques chez les sujets de l'étude 114 jusqu'à la 48^e semaine, des données génotypiques évaluables, issues d'isolats appariés prélevés au début de l'étude et après l'échec thérapeutique, étaient disponibles pour 11 des 12 cas d'échec virologique dans le groupe traité par l'association atazanavir et cobicistat. Chez 2 des 11 sujets, la substitution M184V associée à la résistance à l'emtricitabine est apparue. Aucun sujet n'a présenté la substitution associée à la résistance au ténofovir ni quelque substitution associée à une résistance primaire aux inhibiteurs de la protéase. Dans le groupe recevant le ritonavir, des données génotypiques évaluables étaient disponibles sur les 12 cas d'échec virologique; aucun de ces patients n'a connu l'émergence d'une résistance à l'une ou l'autre des composantes du schéma thérapeutique (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Études cliniques portant sur des patients n'ayant jamais été traités recevant l'atazanavir à 300 mg en association avec le ritonavir à 100 mg : Dans l'étude de phase III AI424-138, une analyse génotypique et phénotypique a été réalisée sur des échantillons provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique (ARN du VIH \geq 400 copies/mL) ou ayant abandonné le traitement de 96 semaines avant d'avoir obtenu une suppression virologique avec l'association atazanavir/ritonavir (n = 39; 9 %) ou lopinavir/ritonavir (n = 39; 9 %). Dans le groupe sous atazanavir/ritonavir, un isolat provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique a présenté une diminution de 56 fois de la sensibilité à l'atazanavir au cours du traitement, caractérisée par l'apparition de substitutions associées à la résistance aux IP en L10F, V32I, K43T, M46I, A71I, G73S, I85I/V et L90M. Dans le groupe sous atazanavir/ritonavir, cinq des isolats provenant de patients ayant connu un échec du traitement ont présenté une résistance à l'emtricitabine, à la suite de l'apparition d'une substitution M184V (1 patient) ou M184V (4 patients) en cours de traitement. Dans le groupe sous lopinavir/ritonavir, un isolat provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique a présenté une diminution de 69 fois de la sensibilité au lopinavir au cours du

traitement, caractérisée par l'apparition de substitutions associées à la résistance aux IP en V32I, I54I/V, V82A, L90M, L10I, A71I, G73S et L89V. Dans le groupe sous lopinavir/ritonavir, une résistance à l'emtricitabine est apparue dans six des isolats obtenus de patients ayant connu un échec, à la suite d'une substitution M184V.

Études cliniques portant sur des patients traités antérieurement : À la lumière d'études portant sur des patients traités antérieurement par l'ATV ou par l'association ATV/RTV, des mutations associées à une résistance à plusieurs IP sont apparues dans la plupart des isolats résistants à l'ATV provenant de patients ayant connu un échec virologique. Ces isolats démontraient également une sensibilité moindre à plusieurs IP. Les mutations de la protéase survenant le plus souvent dans les isolats des patients ayant connu un échec thérapeutique avec l'ATV à 300 mg une fois par jour et le RTV à 100 mg une fois par jour (en association avec le ténofovir et un INTI) comprenaient les mutations V32I, L33F/V/I, E35D/G, M46I/L, I50L, F53L/V, I54V, A71V/T/I, G73S/T/C, V82A/T/L, I85V et L89V/Q/M/T. D'autres mutations apparues au cours du traitement par l'ART/RTV, y compris E34K/A/Q, G48V, I84V, N88S/D/T et L90M, sont survenues chez moins de 10 % des isolats provenant des patients. En règle générale, si le VIH-1 d'un patient présentait au départ plusieurs mutations entraînant une résistance à d'autres IP, la résistance à l'ATV découlait de mutations associées à une résistance à d'autres IP et pouvait inclure l'apparition de la mutation I50L. On a noté la présence de la mutation I50L chez les patients traités antérieurement qui ont connu un échec virologique après un traitement à long terme. Des modifications au niveau des sites de clivage protéolytique sont également survenues au cours du traitement par l'ATV, mais il n'y avait pas de corrélation entre la présence de ces modifications et le degré de résistance à l'ATV.

Résistance croisée

Le [Tableau 15](#) montre le lien entre la réponse virologique après 48 semaines et le nombre et le type de mutations primaires associées à une résistance aux IP décelées dans des isolats initiaux de VIH-1 provenant de patients traités antérieurement par des antirétroviraux. Ces patients avaient reçu l'association ATV/RTV une fois par jour ou l'association lopinavir (LPV)/RTV deux fois par jour dans le cadre de l'étude AI424-045.

Globalement, le nombre et le type de mutations initiales entraînant la résistance aux IP ont tous deux influé sur les taux de réponse chez les patients traités antérieurement. Dans le groupe sous ATV/RTV, les patients porteurs d'un virus présentant au moins 3 mutations entraînant une résistance aux IP, y compris une mutation aux positions 36, 71, 77, 82 ou 90, ont obtenu un plus faible taux de réponse que les patients porteurs d'un virus comportant 1 ou 2 mutations entraînant une résistance aux IP, y compris l'une des mutations précitées.

Tableau 15 : Taux de réponse de l'ARN du VIH en fonction du nombre et du type de mutations présentes avant le traitement entraînant une résistance aux IP chez les patients traités antérieurement par des antirétroviraux, dans le cadre de l'étude AI424-045; analyse per protocole.

Nombre et type de mutations initiales entraînant une résistance aux IP ^a	Réponse virologique = ARN du VIH < 400 copies/mL ^b	
	ATV/RTV (n = 110)	LPV/RTV (n = 113)
Au moins 3 mutations primaires entraînant une résistance aux IP, y compris^c :		
D30N	75 % (6/8)	50 % (3/6)
M36I/V	19 % (3/16)	33 % (6/18)
M46I/L/T	24 % (4/17)	23 % (5/22)
I54V/L/T/M/A	31 % (5/16)	31 % (5/16)
A71V/T/I/G	34 % (10/29)	39 % (12/31)
G73S/A/C/T	14 % (1/7)	38 % (3/8)
V77I	47 % (7/15)	44 % (7/16)
V82A/F/T/S/I	29 % (6/21)	27 % (7/26)
I84V/A	11 % (1/9)	33 % (2/6)
N88D	63 % (5/8)	67 % (4/6)
L90M	10 % (2/21)	44 % (11/25)
Nombre de mutations primaires initiales entraînant une résistance aux IP^a		
Tous les patients, per protocole	58 % (64/110)	59 % (67/113)
0-2 mutations	75 % (50/67)	75 % (50/67)
3-4 mutations	41 % (14/34)	43 % (12/28)
5 mutations et plus	0 % (0/9)	28 % (5/18)
^a Les mutations primaires comprennent toute modification en D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 et L90.		
^b Il faut interpréter les résultats avec prudence, en raison de la petite taille des sous-groupes.		
^c Données insuffisantes (n < 3) en ce qui a trait aux mutations V32I, I47V, G48V, I50V et F53L.		

Dans l'étude AI424-045, les taux de réponse des patients traités antérieurement par des antirétroviraux ont été analysés en fonction du phénotype initial (changement de la sensibilité *in vitro* comparativement aux valeurs de référence, [Tableau 16](#)). Les analyses reposent sur une population de patients sélectionnés, avec 62 % des patients ayant reçu un traitement préalable à base d'INNTI et 35 % ayant reçu un traitement à base d'IP. Des données supplémentaires sont requises pour déterminer les paramètres pertinents sur le plan clinique pour l'atazanavir.

Tableau 16 : Phénotype initial en fonction des résultats chez les patients traités antérieurement par des antirétroviraux dans le cadre de l'étude AI424-045; analyse per protocole

Phénotype initial ^a	Réponse virologique = ARN du VIH < 400 copies/mL ^b	
	ATV/RTV (n = 111)	LPV/RTV (n = 111)
0-2	71 % (55/78)	70 % (56/80)
> 2-5	53 % (8/15)	44 % (4/9)
> 5-10	13 % (1/8)	33 % (3/9)
> 10	10 % (1/10)	23 % (3/13)

^a Facteur multiplicatif du changement de la sensibilité *in vitro*, comparativement au type sauvage de référence.

^b Il faut interpréter les résultats avec prudence, en raison de la petite taille des sous-groupes.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Atazanavir : La toxicité d'une dose unique d'atazanavir, administré par voie orale, a été évaluée chez la souris et chez le rat, à des doses allant de 200 à 1 600 mg/kg. Chez la souris, des doses de 800 et de 1 600 mg/kg ont entraîné la mort; les signes cliniques comprenaient les tremblements, l'hypoactivité, le ptosis, les selles rares et/ou la coloration urogénitale, ainsi qu'une baisse transitoire du poids corporel moyen (mâles). Les signes cliniques additionnels observés à la dose de 1 600 mg/kg comprenaient la perte du réflexe de redressement, la position allongée et une respiration laborieuse. En général, les signes cliniques ont été observés pour la première fois le 2^e jour et ont disparu en 2 à 3 jours. Les doses allant jusqu'à 400 mg/kg ont été bien tolérées chez la souris, la seule observation, transitoire, étant des selles rares à la dose de 400 mg/kg. Chez la souris, la dose sans effet a été de 200 mg/kg. Chez le rat, aucun effet lié à l'atazanavir n'a été observé après l'administration de doses uniques pouvant atteindre 1 600 mg/kg.

Toxicité à court terme et à long terme

Atazanavir : Des études sur la toxicité orale de doses répétées ont été effectuées chez le rat pendant des périodes de 2 semaines à 6 mois, et chez le chien pendant des périodes de 2 semaines à 9 mois afin d'évaluer la toxicité à court terme et à long terme de l'atazanavir. Les observations relatives à l'atazanavir, généralement limitées au foie, comprenaient des hausses des taux sériques de la bilirubine totale, chez les deux espèces, et des hausses des taux des enzymes hépatiques chez le chien, ainsi qu'une vacuolisation et une hypertrophie hépatocellulaires chez le rat. Des modifications hépatiques ont été observées chez le rat et le chien à des expositions systémiques (ASC) d'atazanavir de 0,4 à 4 fois et de 0,2 à 20 fois, respectivement, l'exposition chez des sujets humains recevant 400 mg une fois par jour. Des changements semblables ont

également été relevés lors d'une étude de toxicité de 3 mois, après administration par voie orale, chez la souris, à des expositions de 0,4 à 12 fois l'exposition chez des sujets humains recevant 400 mg, une fois par jour. De plus, chez la souris, des modifications cytotoxiques du foie ont été observées chez des mâles (hausse des taux de transaminases) et des femelles (hausse des taux de transaminases et nécrose de cellules isolées) à des expositions égales et 12 fois supérieures, respectivement, à celle que l'on note chez des sujets humains recevant 400 mg, une fois par jour, tandis qu'aucun effet n'a été observé à des expositions de 0,4 fois et 4 fois, respectivement, l'exposition chez l'humain. Les taux sériques de cholestérol et de glucose ont subi une augmentation minimale à légère chez le rat, mais non chez la souris. Des hausses semblables ont été observées lors d'une étude de toxicité initiale de 2 semaines, après administration par voie orale chez le chien. Les études effectuées 2 semaines et 9 mois après administration par voie orale chez le chien n'ont montré aucune modification des taux sériques de cholestérol et de glucose, liée au médicament.

Cardiotoxicité

Atazanavir : *In vitro*, l'atazanavir a entraîné une augmentation minimale de la durée du potentiel d'action chez la fibre de Purkinje de lapin, une faible inhibition des courants sodique et potassique IKr (encodés par HERG) ainsi que du courant IKs ($CI_{50} > 30 \mu\text{M}$), et une inhibition modérée du courant calcique ($CI_{50} = 10,4 \mu\text{M}$). Les modifications électrocardiographiques (bradycardie sinusale, allongement de l'intervalle PR, allongement de l'intervalle QT et allongement du complexe QRS) n'ont été observées qu'au cours d'une étude de toxicité initiale de 2 semaines après administration par voie orale chez le chien, et elles ont été considérées comme des conséquences de la toxicité clinique marquée et non comme un effet direct du médicament. Les études effectuées 2 semaines et 9 mois après administration par voie orale chez le chien n'ont montré aucune modification électrocardiographique liée au médicament.

Cobicistat : Les études *ex vivo* chez le lapin et les études *in vivo* chez le chien semblent indiquer que le cobicistat a un faible potentiel d'allonger l'intervalle QT, et qu'il pourrait allonger légèrement l'intervalle PR et diminuer la fonction ventriculaire gauche à des concentrations moyennes au moins 10 fois supérieures à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Effets sur l'électrocardiogramme).

Reproduction et tératologie

Atazanavir : Lors d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, l'atazanavir a modifié le cycle œstral sans entraîner d'effet sur l'accouplement ou la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats et des lapins à des doses toxiques pour la mère. Lors de l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat, l'atazanavir a produit une réduction transitoire du poids corporel des ratons à une dose toxique pour la mère. Les concentrations systémiques d'atazanavir entraînant une toxicité pour la mère étaient au moins égales, voire légèrement supérieures, à celles observées chez des sujets humains recevant 400 mg une fois par jour.

Cobicistat : Des études sur la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Les études chez les animaux n'ont mis en évidence aucun effet nocif direct ou indirect du cobicistat sur la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Aucun effet sur les paramètres d'accouplement et de fertilité n'a été observé.

Les études chez les animaux n'ont montré aucun signe de tératogénicité ni effet sur la fonction reproductrice. Chez la descendance des rates et des lapines traitées par du cobicistat pendant la grossesse, aucun effet significatif sur le plan toxicologique n'a été observé sur les paramètres du développement. Chez les rats et les lapins, l'exposition aux DSENO (doses sans effet nocif observé) embryofœtales a été respectivement 1,4 et 3,3 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Le cobicistat n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats mâles ou femelles à une exposition quotidienne (ASC) environ 3,3 fois supérieurs à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

La fertilité était normale chez la progéniture de rates exposées quotidiennement depuis avant la naissance (*in utero*) jusqu'à la maturité sexuelle à une exposition quotidienne (ASC) environ 0,9 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 150 mg.

Carcinogénèse et mutagenèse

Atazanavir : On a mené des études sur le pouvoir cancérigène de l'atazanavir chez des souris et des rats. Les souris ont reçu des doses de 20, de 40 et de 80 mg/kg/jour (mâles) et de 40, de 120 et de 360 mg/kg/jour (femelles). Chez les souris femelles, on a noté une hausse de la fréquence des adénomes hépatocellulaires bénins à la dose la plus élevée. Cette dose correspondait à environ sept fois l'exposition des humains recevant 400 mg d'atazanavir, une fois par jour. On n'a observé aucune hausse de la fréquence des tumeurs chez les souris femelles recevant de plus faibles doses ou chez les souris mâles, toutes doses confondues. Les doses non tumorigènes chez les souris mâles et femelles entraînaient une exposition correspondant à environ quatre fois celle chez les humains recevant 400 mg par jour. Chez les rats ayant reçu des doses de 100, de 350 et de 1 200 mg/kg/jour, on n'a noté aucune hausse de la fréquence des différents types de tumeurs. Les fortes doses administrées aux rats correspondaient à environ deux fois (mâles) et six fois (femelles) l'exposition des humains recevant l'atazanavir à 400 mg/jour. La signification clinique des adénomes hépatocellulaires bénins chez les souris femelles recevant la dose la plus élevée est inconnue, puisque ces tumeurs bénignes sont survenues seulement après une exposition (environ sept fois celle de l'humain recevant 400 mg/jour) causant des lésions hépatiques importantes. L'atazanavir a donné des résultats positifs dans un essai *in vitro* du pouvoir clastogène sur des lymphocytes humains en culture primaire, avec et sans activation métabolique. L'atazanavir a donné des résultats négatifs *in vitro*, au test de réversion de Ames, *in vivo*, aux tests du micronoyau et de réparation de l'ADN chez le rat et *in vivo*, au test de dommage à l'ADN dans le duodénum de rats (test des comètes).

Cobicistat : Une étude sur le pouvoir cancérigène à long terme chez la souris n'a révélé aucune augmentation liée au médicament de la fréquence des tumeurs à des doses allant jusqu'à 50 et 100 mg/kg/jour (chez les mâles et les femelles respectivement). L'exposition au cobicistat à ces

doses a été environ 7 fois (mâles) et 16 fois (femelles) plus élevée, respectivement, que l'exposition systémique chez l'humain à la dose quotidienne thérapeutique. Au cours d'une étude sur le pouvoir carcinogène à long terme du cobicistat chez le rat, une augmentation de la fréquence des adénomes et/ou des carcinomes folliculaires de la glande thyroïde a été observée à des doses de 25 et de 50 mg/kg/jour chez les mâles et de 30 mg/kg/jour chez les femelles. Ces résultats observés dans les cellules folliculaires sont considérés comme spécifiques du rat, résultant de l'induction des enzymes microsomaux hépatiques et d'un déséquilibre hormonal thyroïdien, et ils ne sont pas pertinents pour l'humain. Aux plus fortes doses évaluées au cours de l'étude sur le pouvoir carcinogène chez le rat, les expositions systémiques ont été environ deux fois plus élevées que l'exposition systémique chez l'humain à la dose quotidienne thérapeutique.

Le cobicistat n'était pas génotoxique dans le test de mutation bactérienne inverse (test de Ames), le test du lymphome chez la souris et le test du micronoyau chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Gallant J, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F *et al.* Cobicistat Versus Ritonavir as a Pharmacoenhancer of Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naïve HIV Type 1-Infected Patients: Week 48 Results. *Journal of Infectious Diseases*, accès anticipé, publié le 19 avril 2013, DOI : 10.1093/infid/jit122.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

PrEVOTAZ^{MC} **comprimés d'atazanavir et de cobicistat** **(sous forme de sulfate d'atazanavir)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **EVOTAZ** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **EVOTAZ** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on EVOTAZ?

EVOTAZ est un médicament utilisé en association avec d'autres antiviraux pour traiter l'infection par le VIH-1 chez l'adulte.

Comment EVOTAZ agit-il?

EVOTAZ contient deux substances actives :

- l'atazanavir, un type de médicament anti-VIH appelé inhibiteur de la protéase. Il bloque la protéase du VIH, une enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.
- le cobicistat augmente la quantité d'atazanavir dans le sang.

Quels sont les ingrédients d'EVOTAZ?

Ingrédients médicinaux : **Sulfate d'atazanavir, cobicistat**

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, glycolate sodique d'amidon, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde ferrique rouge, stéarate de magnésium, talc et triacétine.

EVOTAZ est offert sous les formes posologiques suivantes:

EVOTAZ est présenté sous la forme de comprimés contenant 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir) et 150 mg de cobicistat.

Ne prenez pas EVOTAZ si :

- Vous êtes allergique à EVOTAZ ou à l'un de ses ingrédients. Les substances actives sont le sulfate d'atazanavir et le cobicistat. (Voir la section « Quels sont les ingrédients d'EVOTAZ? »).

- Vous avez une maladie du foie.
- Vous prenez l'un des médicaments suivants :

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de nom générique (nom de marque)</u>
Antagoniste alpha ₁ -adrénergique (pour traiter une augmentation de volume de la prostate)	alfuzosine (Xatral*)
Antiarythmiques (pour traiter les anomalies du rythme cardiaque)	quinidine (Biquin*)
Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)	carbamazépine (Tegretol*), phénytoïne (Dilantin*), ou phénobarbital
Antimycobactériens (pour traiter la tuberculose)	rifampicine (Rifadin*, Rifater* ou Rofact*)
Antinéoplasiques (pour traiter le cancer)	irinotécan (Camptosar*)
Agoniste bêta ₂ -adrénergique (pour traiter l'asthme et/ou la maladie pulmonaire obstructive chronique)	salmétérol (Advair*)
Benzodiazépines (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	triazolam
Dérivés de l'ergot (pour traiter les migraines et les maux de tête)	dihydroergotamine (Migranal NS*)
Antiviraux à action directe contre l'hépatite C (pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C)	elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER)
Produits à base d'herbes médicinales (pour améliorer l'humeur)	millepertuis
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, aussi appelés statines (pour abaisser le taux de cholestérol)	lovastatine (Mevacor*), simvastatine (Zocor*)
Neuroleptique (pour traiter des troubles psychiatriques)	pimozide (Orap*)
Inhibiteur de la PDE5 (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	sildénafil (Revatio*)
Inhibiteurs de la protéase (pour traiter l'infection par le VIH)	indinavir (Crixivan*) ritonavir (Norvir*)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre EVOTAZ, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.
- Si vous souffrez d'un problème cardiaque.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie, de problèmes rénaux, d'hémophilie ou de diabète.
- EVOTAZ ne doit pas être administré en concomitance avec la quétiapine. Des réactions indésirables graves parfois menaçantes pour la vie, y compris une grave sédation et un coma, ont été signalées lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du

VIH et de quétiapine. Si une administration concomitante est nécessaire, votre médecin pourrait devoir surveiller et ajuster la dose de quétiapine.

Consultez votre médecin sans tarder si l'un des effets suivants se produit pendant que vous prenez EVOTAZ, car ces effets ont été observés lors de la prise d'inhibiteurs de la protéase comme EVOTAZ :

- Vous observez des changements dans votre rythme cardiaque (battements irréguliers, rapides ou lents).
- Vous commencez à saigner (saignement de nez ou des gencives, ecchymoses sur la peau, urine foncée).
- Vous avez des symptômes liés à la formation de calculs rénaux, comme une douleur sur le côté, du sang dans l'urine, des douleurs quand vous urinez.
- Votre diabète s'aggrave ou votre glycémie augmente et vous ressentez des symptômes tels qu'augmentation de la soif ou des envies d'uriner, fatigue, faiblesse ou gain ou perte de poids.
- Vous présentez une acidose lactique (accumulation d'acide dans le sang). Les symptômes pouvant indiquer la présence d'acidose lactique comprennent : grande sensation de faiblesse, de fatigue ou de malaise; malaises d'estomac inhabituels ou inattendus; sensation de froid, de vertiges ou d'étourdissements; battements cardiaques soudainement lents ou irréguliers. Cet effet secondaire, rare mais grave, a parfois été fatal.
- Vous devenez enceinte.

Autres mises en garde à connaître :

Vous pourriez observer des changements dans la répartition de vos graisses corporelles. Il peut s'agir d'une augmentation de la quantité de graisses dans le cou, le dos, la poitrine ainsi qu'autour du tronc. Une perte de graisses au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. Les effets à long terme de ces changements sont inconnus.

Pour plus d'informations, voir la section EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE.

Puis-je prendre EVOTAZ durant la grossesse et l'allaitement?

- Grossesse : On ne sait pas si EVOTAZ peut nuire à l'enfant à naître. Vous et votre médecin devrez décider si le traitement par EVOTAZ est approprié dans votre cas. Si vous prenez EVOTAZ pendant votre grossesse, renseignez-vous auprès de votre médecin sur le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral.
- Allaitement : Vous ne devez pas allaiter si vous êtes infectée par le VIH en raison du risque de transmission du VIH à votre bébé. Discutez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez,

y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce.

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec EVOTAZ. **Les produits qui suivent pourraient interagir avec EVOTAZ :**

EVOTAZ peut interagir avec d'autres médicaments, incluant ceux que vous achetez en vente libre (sans ordonnance). Avant de prendre EVOTAZ, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien de tous les produits que vous prenez ou que vous avez l'intention de prendre, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance ou en vente libre, de remèdes à base d'herbes, de suppléments ou de drogues illicites. EVOTAZ doit être pris en association avec d'autres médicaments anti-VIH. Ne pas utiliser EVOTAZ en association avec des produits contenant les mêmes composants (atazanavir ou cobicistat) ni avec des produits à dose fixe contenant du cobicistat.

EVOTAZ ne doit pas être pris avec l'indinavir (CRIXIVAN*), étant donné que l'atazanavir et CRIXIVAN* élèvent parfois le taux de bilirubine dans le sang (une hausse du taux sanguin de bilirubine peut provoquer un jaunissement de la peau et du blanc des yeux). Veuillez consulter la section « Ne prenez pas EVOTAZ si : ».

Si vous prenez des comprimés tamponnés de didanosine (VIDEX*) ou des antiacides, prenez EVOTAZ avec des aliments, une heure après avoir pris ces médicaments ou au moins deux heures avant. Le fait de les prendre en même temps diminue la quantité d'atazanavir dans le sang, ce qui le rend moins efficace.

• Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de nom générique (nom de marque)</u>
Antiarythmiques (pour traiter les anomalies du rythme cardiaque)	lidocaïne, quinidine (Biquin*), amiodarone (Cordarone*), flécaïnide, propafénone
Antibactériens (pour traiter les infections bactériennes)	clarithromycine (Biaxin*), érythromycine, télichromycine
Antinéoplasiques (pour traiter le cancer)	dasatinib (Sprycel*), nilotinib (Tasigna*), vincristine
Anticoagulants (pour prévenir la coagulation des globules rouges).	warfarine (Coumadin*)
Anticonvulsivants (pour traiter l'épilepsie et prévenir les convulsions)	lamotrigine (Lamictal*)
Antidépresseurs (pour traiter la dépression, l'anxiété ou le trouble panique)	trazodone (Oleptro*), paroxétine (Paxil*), amitriptyline (Elavil*), désipramine, imipramine (Tofranil*)
Antifongiques (pour traiter les infections fongiques)	voriconazole (Vfend*), kétoconazole (Nizoral*) et itraconazole (Sporanox*)
Antigoutteux (pour traiter la goutte et la fièvre méditerranéenne familiale)	colchicine
Antimycobactériens (pour traiter les infections bactériennes)	rifabutine (Mycobutin*)
Antipsychotiques (utilisés pour traiter la schizophrénie et les troubles bipolaires)	quétiapine (Seroquel*)

<u>Type de médicament</u>	<u>Exemples de nom générique (nom de marque)</u>
Bêta-bloquants (pour traiter les maladies cardiaques)	timolol, métoprolol (Betaloc*)
Inhibiteurs calciques (pour traiter les maladies cardiaques)	diltiazem (Cardizem*, Tiazac*), félodipine (Plendil*), vérapamil (Covera-HS* ou Isoptin SR*)
Corticostéroïdes (pour traiter l'inflammation ou l'asthme)	propionate de fluticasone (Flonase* ou Flovent*), dexaméthasone
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	bosentan (Tracleer*)
Antagonistes des récepteurs H2	famotidine (Pepcid AC*)
Antiviraux contre le VHC (pour traiter l'infection contre le virus de l'hépatite C [VHC])	elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER)
Antiviraux contre le VIH	delavirdine, étravirine, fumarate de ténofovir disoproxil, névirapine et éfavirenz
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (pour abaisser le taux de cholestérol)	atorvastatine (Lipitor*), rosuvastatine (Crestor*)
Contraceptifs hormonaux	progestatif, œstrogène
Immunosuppresseurs (pour prévenir le rejet d'organes greffés)	cyclosporine (Sandimmune*, Neoral*), tacrolimus (Prograf*) et sirolimus (Rapamune*)
Agonistes bêta ₂ -adrénergiques (pour traiter l'asthme et/ou la maladie pulmonaire obstructive chronique)	salmétérol (Servent Diskus*), salmétérol avec fluticasone (Advair*)
Opioides (pour traiter la dépendance aux opiacés)	buprénorphine, fentanyl, tramadol
Inhibiteur de la PDE5 (pour traiter la dysfonction érectile)	sildénafil (Viagra*) ou tadalafil (Cialis*)
Inhibiteurs de la PDE5 (pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)	tadalafil (Cialis*)
Inhibiteurs de la pompe à protons (pour prévenir ou traiter les ulcères d'estomac, les brûlures d'estomac ou le reflux acide)	oméprazole (Losec*)
Sédatifs/hypnotiques (pour traiter les troubles du sommeil et/ou l'anxiété)	midazolam (administré par injection), diazépam, flurazépam, zolpidem

Comment prendre EVOTAZ :

La dose d'EVOTAZ recommandée chez l'adulte est de un comprimé une fois par jour (1 comprimé contenant 300 mg d'atazanavir et 150 mg de cobicistat).

- Prenez toujours les comprimés EVOTAZ avec des aliments (un repas ou une collation). Avalez les comprimés entiers; ne les brisez pas, ne les coupez pas et ne les écrasez pas. Prenez EVOTAZ à la même heure chaque jour.
- Ne changez pas votre dose. N'arrêtez pas votre traitement par EVOTAZ sans en parler d'abord à votre médecin. Il est important qu'un professionnel de la santé vous suive de près pendant toute la durée du traitement par EVOTAZ.

- Ayez toujours votre provision d'EVOTAZ sous la main pour ne pas en manquer. Lorsque vous partez en voyage ou que vous êtes hospitalisé, assurez-vous d'avoir une quantité suffisante d'EVOTAZ jusqu'au renouvellement de votre ordonnance.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'EVOTAZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'EVOTAZ et que cela fait 12 heures ou moins, prenez-la immédiatement, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle prévue. Si vous avez oublié de prendre une dose d'EVOTAZ et que cela fait plus de 12 heures, ne la prenez pas. Attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose suivante. Il est important de ne pas oublier de doses d'EVOTAZ ou de vos autres médicaments contre le VIH.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EVOTAZ?

La liste suivante ne comprend pas tous les effets secondaires ayant été signalés avec EVOTAZ. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre médecin. Votre médecin pourra vous fournir la liste complète des effets secondaires.

- Si vous souffrez d'une maladie du foie, y compris d'une hépatite B ou C, elle peut s'aggraver si vous prenez des médicaments anti-VIH comme EVOTAZ.
- Des changements pourraient survenir dans votre système immunitaire (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) lorsque vous commencerez à prendre des médicaments anti-VIH. Il se peut que votre système immunitaire se renforce et commence à combattre des infections à l'état latent dans votre organisme depuis longtemps, ou à réagir contre votre propre organisme, provoquant une maladie auto-immune comme la maladie de Graves, qui touche la glande thyroïde, le syndrome de Guillain-Barré, qui touche le système nerveux, ou la polymyosite, qui touche les muscles). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître à tout moment, dans certains cas des mois après le début du traitement anti-VIH. Les symptômes peuvent être graves. Si vous présentez une température élevée (fièvre), des douleurs articulaires ou musculaires, une rougeur, des éruptions cutanées, une enflure, de la fatigue ou tout autre nouveau symptôme, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Si vous ressentez l'un des symptômes ci-dessus ou tout autre symptôme inhabituel, informez-en immédiatement votre médecin. S'ils persistent ou s'aggravent, cherchez de l'aide médicale.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux
	Cas graves seulement	Tous les cas	

			immédiatement
FRÉQUENT			
Éruption cutanée (rougeur et démangeaison)	✓		
Hyperbilirubinémie (taux élevés de bilirubine dans le sang) accompagnée de symptômes tels qu'un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		✓	
PEU COURANT			
Nausées fréquentes, vomissements et douleurs à l'estomac (effets plus fréquents chez les femmes, particulièrement en cas de fort embonpoint)		✓	
Calculs rénaux et symptômes tels que douleur sur le côté, sang dans les urines et douleur au moment d'uriner		✓	
Aggravation du diabète ou élévation de la glycémie accompagnée de symptômes tels que soif inhabituelle, envies fréquentes d'uriner, fatigue, gain ou perte de poids ou vision trouble		✓	
Troubles de la vésicule biliaire accompagnés de symptômes tels que douleur abdominale, jaunissement de la peau, nausées, vomissements, fièvre et frissons		✓	
Changements dans le rythme cardiaque accompagnés de symptômes tels que battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable incommode qui n'est pas mentionné dans ce feuillet ou qui devient assez grave pour perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les comprimés EVOTAZ doivent être conservés à 25 °C, mais la température peut varier entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'EVOTAZ :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez obtenir ce document en vous rendant sur le [site Web de Santé Canada](#) ou sur le site Web du fabricant <http://www.bmscanada.ca>, ou en appelant au 1-866-463-6267.

Le présent dépliant a été rédigé par Bristol-Myers Squibb Canada. Montréal, Canada H4S 0A4

Dernière révision : 8 septembre 2017

EVOTAZ^{MC} de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

SPRYCEL*, VIDEX* et COUMADIN* sont des marques déposées de Bristol-Myers Squibb Company utilisées sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada. Les autres marques mentionnées sont des marques de commerce de leurs propriétaires respectifs.