

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-ATAZANAVIR

Capsules d'atazanavir

Norme Apotex

150 mg, 200 mg et 300 mg, Oral

(sous forme de sulfate d'atazanavir)

Inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

**Date de préparation:
21 août 2020**

Numéro de contrôle : 242061

Table des matières

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 25 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 47 |
| SURDOSAGE..... | 51 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 51 |
| MODE DE CONSERVATION ET STABILITÉ..... | 57 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 57 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 59 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 59 |
| ESSAIS CLINIQUES | 60 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 68 |
| MICROBIOLOGIE..... | 80 |
| TOXICOLOGIE..... | 84 |
| RÉFÉRENCES..... | 87 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT | 89 |

Pr APO-ATAZANAVIR
Capsules d'atazanavir
Norme Apotex
150 mg, 200 mg et 300 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orale | Capsules de 150, de 200 et de 300 mg atazanavir | le dioxyde de silicium colloïdal, le monohydrate de lactose, le stéarate de magnésium et le glycolate d'amidon sodique. Les enveloppes de la capsule contiennent de l'encre noire comestible, FD & C Blue # 2 (pour toutes les forces), de l'oxyde de fer noir (300 mg seulement), de l'oxyde de fer rouge (300 mg seulement), de la gélatine et du dioxyde de titane (pour toutes les forces et le laurylsulfate de sodium 300 mg seulement). Impression L'encre contient de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol, de la gomme laque et une solution d'ammoniaque forte. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-ATAZANAVIR (sulfate d'atazanavir) est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1.

Cette indication est fondée sur des analyses des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 et du nombre de cellules CD4, issues d'études contrôlées d'une durée de 96 semaines effectuées chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et d'études contrôlées d'une durée de 48 semaines chez des patients traités antérieurement par des antirétroviraux.

Chez les patients ayant déjà connu un échec virologique après un traitement antirétroviral, on recommande d'administrer l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir (voir **ÉTUDES CLINIQUES**).

Le nombre de mutations primaires initiales dues à l'usage d'inhibiteurs de la protéase influence la réponse virologique à APO-ATAZANAVIR/ritonavir (voir **MICROBIOLOGIE** - Résistance *in vivo*).

(Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MICROBIOLOGIE** - Résistance *in vivo*.)

Gériatrie (> 65 ans)

Les études cliniques sur sulfate d'atazanavir 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, il faut choisir la dose soigneusement dans le cas d'un patient âgé, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie chez ces patients.

Pédiatrie (de 6 à 18 ans)

La dose est calculée en fonction du poids corporel et ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il n'existe aucune recommandation posologique pour les enfants de moins de 6 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité clinique importante (par 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. Pour obtenir la liste complète, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

L'administration d'APO-ATAZANAVIR 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 est contre-indiquée. Ces médicaments sont énumérés au Tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments dont l'administration en concomitance avec APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée^a

| Classe de médicaments | Médicaments faisant partie de la classe dont l'administration en concomitance avec APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antagonistes alpha1-adrénergiques | alfuzosine |
| Anti-arythmiques | quinidine |
| Anticoagulants : Anticoagulants oraux directs (AOD) | apixaban, rivaroxaban (lorsque pris avec le ritonavir) ^b |
| Antimycobactériens | rifampicine |
| Antinéoplasiques | irinotécan |
| Antipsychotiques | lurasidone (lorsque pris avec ritonavir), pimozone |
| Antiviraux à action directe contre l'hépatite C | elbasvir/grazoprévir, glécaprévir/pibrentasvir |
| Benzodiazépines | triazolam |
| Dérivés de l'ergot | dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, méthylergonovine |
| Herbes médicinales | millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) |
| Agents modificateurs de lipides : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Autres agents modificateurs de lipides : | lovastatin, simvastatin Lomitapide |

| | |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibiteurs de la PDE5 | Sildénafil ^b (lorsque cet agent est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire [HAP]) |
| Inhibiteurs de la protéase | indinavir |
| Inhibiteurs nonnucléosidiques de la transcriptase inverse | nevirapine |

- a. Voir le **Tableau 13** pour de plus amples renseignements.
- b. Voir le tableau 14 pour de l'information sur l'apixaban et le rivaroxaban lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec APO-ATAZANAVIR sans ritonavir.
- c. Voir le **Tableau 14** 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

L'atazanavir doit toujours être administré en association avec d'autres antirétroviraux. Il ne doit pas être utilisé en monothérapie, lorsque les antirétroviraux sont modifiés en raison d'une baisse de la réponse virologique.

L'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et de médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de l'autre médicament, ce qui risque d'accroître la toxicité (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

En raison de l'inhibition du CYP3A4 par sulfate d'atazanavir, l'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR 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. APO-ATAZANAVIR 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**).

Patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

L'atazanavir, à raison de 400 mg une fois par jour, s'est révélé inférieur à l'association lopinavir-ritonavir chez les patients ayant déjà reçu des antirétroviraux. Les données d'essais cliniques contrôlés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir sans ténofovir DF sont limitées. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **ESSAIS CLINIQUES**.)

Carcinogénèse et mutagénèse

La fréquence des adénomes hépatocellulaires bénins s'est accrue chez les souris femelles traitées à des doses élevées, correspondant à une exposition systémique 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 carcinogenèse 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 - Carcinogenèse et mutagenèse**).

Appareil cardiovasculaire

Anomalies de la conduction cardiaque: Il a été démontré que l'atazanavir prolongeait 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 sulfate d'atazanavir (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** – Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit). Au cours des essais cliniques, un bloc AV du premier degré 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 sulfate d'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 second ou du troisième degré).

Des allongements asymptomatiques de l'intervalle PR liés à la dose ont été observés chez des patients recevant sulfate d'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), APO-ATAZANAVIR doit être utilisé avec précaution et seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques. Il faut prendre des précautions particulières lorsque APO-ATAZANAVIR 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dans une étude pharmacocinétique portant sur l'atazanavir à 400 mg une fois par jour et le diltiazem, un substrat de l'isoenzyme CYP3A, à 180 mg une fois par jour, on a observé une multiplication par deux de la concentration plasmatique du diltiazem et 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 l'atazanavir; une surveillance par ÉCG 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'adapter la dose d'aténolol lorsque celui-ci est administré en même temps que l'atazanavir. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Aucune autre étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur l'atazanavir et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR, y compris les bêta-bloquants (autres que l'aténolol), le vérapamil et

la digoxine. On ne peut pas exclure un effet additif de l'atazanavir et de ces médicaments; par conséquent, la prudence s'impose lorsque l'atazanavir est administré avec ces agents, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., le vérapamil). (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 hypoglycémiant oral ou on a adapté 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 le traitement par les inhibiteurs 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.

Sang

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 : Sulfate d'atazanavir est principalement métabolisé par le foie; il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des patients souffrant d'une atteinte hépatique, parce que les concentrations d'atazanavir pourraient s'en trouver augmentées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). 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 APO-ATAZANAVIR et surveiller ces taux pendant le traitement. APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une atteinte hépatique grave. APO-ATAZANAVIR en association avec le ritonavir est déconseillé chez les patients présentant une atteinte hépatique.

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-

glucuronosyltransférase (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 atazanavir, 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'autres antirétroviraux qu'APO-ATAZANAVIR si un ictère, y compris un ictère scléral, associé à la hausse des taux de bilirubine pose aux patients un problème d'ordre esthétique. Une réduction de la dose d'atazanavir n'est pas recommandée, étant donné que l'efficacité à long terme de doses plus faibles n'a pas été établie. (Voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.)

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).

Système immunitaire

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant des antirétroviraux, dont sulfate d'atazanavir. 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*, l'infection à cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et la tuberculose), pouvant nécessiter une évaluation plus poussée et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) 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.

Œdème de Quincke: Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant l'atazanavir (Voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 2 %)** et **Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit**).

Reins

Insuffisance rénale : Chez les 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. APO-ATAZANAVIR 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 des patients recevant un traitement par l'atazanavir, avec ou sans ritonavir. Certains ont eu une issue fatale chez des patients atteints d'une néphropathie chronique préexistante et d'autres ont nécessité le recours à l'hémodialyse chez des patients atteints ou non d'une néphropathie chronique préexistante. APO-ATAZANAVIR 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 après commercialisation chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement par l'atazanavir. 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.

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**).

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, 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 150L, 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 pourraient aider à déterminer la sensibilité à l'ATV avant l'amorce du traitement par l'association ATV/RTV.

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'effet 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 sulfate d'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. Les éruptions cutanées modérées ou graves apparues en cours de traitement (chez au moins 2 % des patients) sont présentées pour chacune des études cliniques (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le traitement par sulfate d'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 APO-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 sulfate d'atazanavir (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Femmes enceintes : APO-ATAZANAVIR ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques pour le fœtus. (Voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS** : Endocrinologie et métabolisme.) Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur 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 sulfate d'atazanavir en association avec des analogues des nucléosides, 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 sulfate d'atazanavir au risque d'apparition d'une acidose lactique n'a pas été établie.

Une hyperbilirubinémie s'est souvent produite durant le traitement par sulfate d'atazanavir. On

ignore si l'administration sulfate d'atazanavir 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 sulfate d'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 APO-ATAZANAVIR, on a ouvert un registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse. Les médecins sont invités à y inscrire leurs patientes en appelant au 1 800 258-4263.

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 : L'atazanavir a été détecté dans le lait maternel. Il n'existe aucune donnée sur les effets de l'atazanavir sur la production de lait.

Une étude chez des rates en lactation a révélé que l'agent était excrété dans le lait. 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 APO-ATAZANAVIR.

Enfants (de 6 à 18 ans) : APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux enfants de moins de trois mois en raison du risque de kernictère. L'innocuité et le profil pharmacocinétique de sulfate d'atazanavir, de même que la réponse virologique qu'il entraîne, ont été évalués chez des enfants dans le cadre de l'étude clinique multicentrique ouverte PACTG 1020A (voir **ESSAIS CLINIQUES**). Le profil d'innocuité observé chez les enfants était comparable au profil d'innocuité observé chez les adultes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). L'innocuité, l'activité et le profil pharmacocinétique sulfate d'atazanavir n'ont pas encore été établis chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 6 ans.

Personnes âgées (patients de plus de 65 ans) : Les études cliniques sur sulfate d'atazanavir ne comportaient pas un nombre suffisant de patients de 65 ans et plus pour permettre d'établir si leur réponse au médicament est différente de celle des patients plus jeunes. En général, l'administration d'APO-ATAZANAVIR 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.

Lactose : Les patients présentant des troubles héréditaires rares comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre APO-ATAZANAVIR.

Interactions médicamenteuses

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir et de médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A (p. ex., les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, les immunosuppresseurs et les inhibiteurs de la phosphodiesterase [PDE5]) ou par l'UGT1A1 (p. ex., l'irinotécan) peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de l'autre médicament, laquelle pourrait augmenter ou prolonger ses effets thérapeutiques et indésirables.

L'atazanavir est un faible inhibiteur du CYP2C8. La prudence est de mise lorsque l'on administre APO-ATAZANAVIR sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, repaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association sulfate d'atazanavir/ritonavir et de substrats du CYP2C8. Consulter les renseignements thérapeutiques complets de NORVIR® pour connaître les autres interactions médicamenteuses potentielles liées au ritonavir. On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique entre l'atazanavir et les substrats du CYP2C19, du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP2B6, du CYP2A6, du CYP1A2 et du CYP2E1 (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux de réactions indésirables observées peuvent ne pas refléter ceux notés dans la pratique et ne devraient pas être comparés à ceux obtenus lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les réactions indésirables tirées d'études cliniques sont utiles pour déterminer les réactions indésirables d'origine médicamenteuse et pour connaître leurs fréquences approximatives.

Études cliniques chez les adultes

On a évalué l'innocuité et la tolérabilité de sulfate d'atazanavir administré en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études contrôlées chez 1 806 patients adultes ayant reçu sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour (1 151 patients, durée médiane de 52 semaines, durée maximale de 152 semaines), ou sulfate d'atazanavir à 300 mg, une fois par jour, plus le ritonavir à 100 mg, une fois par jour (655 patients, durée médiane de 96 semaines, durée maximale de 108 semaines).

Les réactions indésirables les plus fréquentes, sans égard à leur gravité et ayant au moins un lien possible avec les schémas incluant sulfate d'atazanavir et au moins un INTI, ont été les nausées (20 %), la diarrhée (10%) et l'ictère (13 %).

La survenue d'un ictère a été signalée dans un laps de temps allant de quelques jours à quelques

mois suivant le début du traitement, et de ce fait, chez < 1 % des patients, ce schéma a dû être abandonné. Le taux des abandons dus à des réactions indésirables a été de 5 % chez les patients n'ayant jamais été traités et de 5 % chez les patients ayant déjà été traités.

Une lipodystrophie, d'intensité moyenne ou plus élevée, a été signalée chez 5 % des patients recevant sulfate d'atazanavir et, au moins, un INTI tel que présenté aux Tableaux 3 et 4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables survenus en cours de traitement chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Les effets indésirables cliniquement importants d'intensité modérée ou grave, liés au médicament, qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur et recevant un traitement d'association comprenant sulfate d'atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg et sulfate d'atazanavir à 400 mg (sans ritonavir) sont présentés aux Tableaux 2 et 3, respectivement.

Tableau 2 : Quelques effets indésirables^a d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients adultes n'ayant pas reçu de traitement antérieur^b, étude AI424-138

| | Étude de phase III AI424-138 | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 96 semaines^c sulfate d'atazanavir à 300 mg plus ritonavir à 100 mg (QD) et ténofovir plus emtricitabine^d n = 441 | 96 semaines^c Lopinavir à 400 mg plus ritonavir à 100 mg (BID) et ténofovir plus emtricitabine^d n = 437 |
| Appareil digestif | | |
| Nausées | 4 % | 8 % |
| Ictère/ictère scléral | 5 % | * |
| Diarrhée | 2 % | 12 % |
| Peau et annexes cutanées | | |
| Éruptions cutanées | 3 % | 2 % |

* Aucun cas signalé dans ce groupe.

^a Y compris les effets ayant un lien possible, probable, certain ou de nature inconnue avec le traitement.

^b Données relatives au traitement comprenant sulfate d'atazanavir.

^c Durée médiane du traitement.

^d Sous forme d'association à dose fixe : 300 mg de ténofovir DF et 200 mg d'emtricitabine, une fois par jour.

Tableau 3 : Effets indésirables^a d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients adultes jamais traités antérieurement^b, études AI424 034, AI424-007 et AI424-008

| | Étude de phase III AI424-034 | | Études de phase II AI424-007, -008 | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 64 semaines ^c sulfate d'atazanavir à 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudine ^e n = 404 | 64 semaines ^c éfavirenz à 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudine ^e n = 401 | 120 semaines ^{c,d} sulfate d'atazanavir à 400 mg, QD, + stavudine / lamivudine ou + stavudine / didanosine n = 279 | 73 semaines ^{c,d} nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1 250 mg, BID, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine n = 191 |
| Organisme entier | | | | |
| Céphalées | 6 % | 6 % | 1 % | 2 % |
| Appareil digestif | | | | |
| Diarrhée | 1 % | 2 % | 3 % | 16 % |
| Dyspepsie | 2 % | 2 % | < 1 % | < 1 % |
| Ictère scléral | 2 % | * | 2 % | * |
| Ictère | 5 % | * | 5 % | * |
| Nausées | 14 % | 12 % | 6 % | 4 % |
| Douleurs abdominales | 4 % | 4 % | 4 % | 2 % |
| Vomissements | 4 % | 7 % | 3 % | 3 % |
| Métabolisme et nutrition | | | | |
| Lipodystrophie | 1 % | 1 % | 7 % | 3 % |
| Système nerveux | | | | |
| Insomnies | 3 % | 3 % | < 1 % | * |
| Étourdissements | 2 % | 7 % | < 1 % | * |
| Symptômes périphériques | < 1 % | 1 % | 4 % | 3 % |
| Peau et annexes cutanées | | | | |
| Éruptions cutanées | 7 % | 10 % | 5 % | 1 % |

* Effet non signalé dans ce groupe.

^a Incluant les effets indésirables ayant un lien possible, probable, certain ou de nature inconnue avec le traitement. Les évaluations du lien avec le traitement concernent les traitements comprenant sulfate d'atazanavir ou l'agent de comparaison.

^b Données relatives aux traitements comprenant sulfate d'atazanavir

^c Durée médiane du traitement. Dans l'étude AI424-034, les analyses de l'efficacité sont fondées sur les données après 48 semaines. Les données sur l'innocuité proviennent d'un rapport d'étape à 64 semaines.

^d Comprend un suivi à long terme.

- e. Sous forme d'association à dose fixe : 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, deux fois par jour.

Effets indésirables survenus en cours de traitement chez des patients traités antérieurement par des antirétroviraux

Les effets indésirables cliniquement importants d'intensité modérée ou grave, liés au médicament, qui se sont produits chez ≥ 2 % des patients traités antérieurement et recevant un traitement d'association comprenant sulfate d'atazanavir, sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables^a d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients adultes traités antérieurement^b, études AI424-043 et AI424-045.

| | Étude de phase III AI424-43 | | Étude de phase III AI424-045** | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 48 semaines ^c sulfate d'atazanavir à 400 mg, QD, + 2 INTI n = 144 | 48 semaines ^c lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID ^d , + 2 INTI n = 146 | 48 semaines ^c sulfate d'atazanavir à 300 mg, QD, + ritonavir à 100 mg, QD, + ténofovir DF + INTI n = 119 | 48 semaines ^c lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID ^d , + ténofovir DF + INTI n = 118 |
| Organisme entier | | | | |
| Céphalées | 4 % | 3 % | < 1 % | < 1 % |
| Fièvre | - | - | 2% | * |
| Appareil digestif | | | | |
| Diarrhée | 2 % | 4 % | 3 % | 11 % |
| Ictère scléral | * | * | 3 % | * |
| Ictère | 3 % | * | 6 % | * |
| Nausées | 3 % | 4 % | 3 % | 2 % |
| Vomissements | 2 % | 2 % | * | < 1 % |
| Douleurs abdominales | 3 % | 2 % | 2 % | 2 % |
| Métabolisme et nutrition | | | | |
| Lipodystrophie | 6 % | 1 % | 5 % | 4 % |
| Perte de poids | 2 % | < 1 % | * | 2 % |
| Système musculosquelettique | | | | |
| Myalgie | * | * | 4 % | * |
| Système nerveux | | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|-----|-----|-------|-------|
| Symptômes neurologiques périphériques | 2 % | 5 % | < 1 % | 3 % |
| Dépression | - | - | 2* | * |
| Peau et annexes cutanées | | | | |
| Éruptions cutanées | 2 % | * | * | < 1 % |

** Remarque : Les données d'essais cliniques contrôlés menés sur l'innocuité d'atazanavir en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

* Effet non signalé dans ce groupe.

^a Incluant les effets indésirables ayant un lien possible, probable, certain ou de nature inconnue avec le traitement. Les évaluations du lien avec le traitement concernent les traitements comprenant sulfate d'atazanavir ou l'agent de comparaison.

^b Données relatives aux traitements comprenant sulfate d'atazanavir.

^c Durée médiane du traitement.

^d Sous forme d'association à dose fixe.

Effets indésirables moins courants notés au cours des essais cliniques (< 2 %)

Effets indésirables survenus en cours de traitement chez l'ensemble des patients traités par sulfate d'atazanavir

Pour l'ensemble des essais cliniques de phase II/III, les effets indésirables d'intensité au moins modérée, survenus en cours de traitement chez moins de 2 % des patients adultes recevant sulfate d'atazanavir, ayant au moins un lien possible avec le traitement, et qui ne sont pas mentionnés aux **Tableaux 2, 3 ou 4**, sont énumérés ci-dessous par appareil ou système.

| | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Organisme entier</i> | asthénie, douleur thoracique, fatigue, malaise, réaction allergique, |
| <i>Appareil cardiovasculaire</i> | hypertension, œdème, palpitations, syncope |
| <i>Appareil digestif</i> | distension abdominale, dysgueusie, flatulence, gastrite, hépatite, hépatosplénomégalie, pancréatite, stomatite aptheuse, xérostomie |
| <i>Système immunitaire</i> | réaction allergique, œdème de Quincke |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i> | anorexie, augmentation de l'appétit, gain de poids, perte de poids |
| <i>Système musculosquelettique</i> | arthralgie, atrophie musculaire, myopathie |
| <i>Système nerveux</i> | amnésie, anxiété, confusion, démarche anormale, rêves anormaux, somnolence, troubles du sommeil |
| <i>Appareil respiratoire</i> | Dyspnée |

Peau et annexes cutanées alopecie, eczéma, éruption vésiculobulleuse, prurit, urticaire, vasodilatation

Appareil génito-urinaire douleurs rénales, gynécomastie, hématurie, néphrolithiase, pollakiurie, protéinurie

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Anomalies des constantes biologiques

Les pourcentages d'adultes jamais traités et traités antérieurement qui ont reçu une association comprenant sulfate d'atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg et sulfate d'atazanavir à 400 mg (sans ritonavir) et chez lesquels on a observé des anomalies des constantes biologiques de grade 3-4 sont présentés aux **Tableaux 5, 6 et 7**. L'anomalie la plus fréquemment signalée chez les patients ayant reçu un traitement incluant sulfate d'atazanavir et au moins un INTI a été la hausse des taux de bilirubine. Dans la majorité des cas, cette hausse a concerné le taux de bilirubine indirecte (non conjuguée).

Lors des études cliniques, l'importance de la dyslipidémie a été moindre avec sulfate d'atazanavir qu'avec les agents comparateurs. Cependant, on n'a pas montré les répercussions cliniques de ces données.

Tableau 5 : Anomalies des constantes biologiques de grade 3-4, signalées chez ≥ 2 % des patients adultes n'ayant pas reçu de traitement antérieur^a, études AI424-138

| Variable | Limite ^c | Patients non traités antérieurement | |
|-----------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Études de phase III AI424-138 | |
| | | 96 semaines ^b sulfate d'atazanavir à 300 mg plus ritonavir à 100 mg (QD) et ténofovir DF plus emtricitabine ^d n = 441 | 96 semaines ^b Lopinavir à 400 mg plus ritonavir à 100 mg (BID) et ténofovir DF plus emtricitabine ^d n = 437 |
| Biochimie | Supérieure | | |
| AST | $\geq 5,1$ X LSN | 3 % | 1 % |
| ALT | $\geq 5,1$ X LSN | 3 % | 2 % |
| Bilirubine totale | $\geq 2,6$ X LSN | 44 % | < 1 % |
| Lipase | $\geq 2,1$ X LSN | 2 % | 2 % |
| Créatine-kinase | $\geq 5,1$ X LSN | 8 % | 7 % |
| Cholestérol total | ≥ 240 mg/dL | 11 % | 25 % |
| Hématologie | Inférieure | | |
| Polynucléaires neutrophiles | | 5 % | 2 % |
| Temps de prothrombine | | 2 % | 6 % |

^a Données relatives au traitement comprenant sulfate d'atazanavir.

^b Durée médiane du traitement.

^c LSN = limite supérieure de la normale.

^d Sous forme d'association à dose fixe : 300 mg de ténofovir et 200 mg d'emtricitabine, une fois par jour.

Tableau 6 : Quelques anomalies des constantes biologiques de grade 3-4, signalées chez ≥ 2 % des patients adultes n'ayant pas reçu de traitement antérieure, études AI424-034, AI424-007 et AI424-008

| Variable | Limite ^d | Patients non traités antérieurement | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Étude de phase III AI424-034 | | Études de phase II AI424-007, -008 | |
| | | 64 semaines ^b sulfate d'atazanavir à 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudine ^e n = 404 | 64 semaines ^b éfavirenz à 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudine ^e n = 401 | 120 semaines ^{b,c} sulfate d'atazanavir à 400 mg, QD, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine n = 279 | 73 semaines ^{b,c} nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1 250 mg, BID, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine n = 191 |
| Biochimie | Supérieure | | | | |
| AST | $\geq 5,1$ X LSN | 2 % | 2 % | 7 % | 5 % |
| ALT | $\geq 5,1$ X LSN | 4 % | 3 % | 9 % | 7 % |
| Bilirubine totale | $\geq 2,6$ x LSN | 35 % | < 1 % | 47 % | 3 % |
| Amylase | $\geq 2,1$ x LSN | * | * | 14 % | 10 % |
| Lipase | $\geq 2,1$ x LSN | < 1 % | 1 % | 4 % | 5 % |
| Créatine-kinase | $\geq 5,1$ x LSN | 6 % | 6 % | 11 % | 9 % |
| Hématologie | Inférieure | | | | |
| Hémoglobine | < 8,0 g/L | 5 % | 3 % | < 1 % | 4 % |
| Polynucléaires neutrophiles | < 750 cellules/mm ³ | 7 % | 9 % | 3 % | 7 % |

** Remarque : Les données d'essais cliniques contrôlés menés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

* Résultat non signalé dans ce groupe.

^a Données relatives aux traitements comprenant sulfate d'atazanavir.

^b Durée médiane du traitement. Dans l'étude AI424-034, les analyses de l'efficacité sont fondées sur les données après 48 semaines. Les données sur l'innocuité proviennent d'un rapport d'étape à 64 semaines.

^c Comprend un suivi à long terme.

^d LSN = limite supérieure de la normale.

^e Sous forme d'association à dose fixe : 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, deux fois par jour.

Tableau 7 : Quelques anomalies des constantes biologiques de grade 3-4, signalées chez ≥ 2 % des patients adultes traités antérieurement^a, études AI424-043 et AI424-045

| Variable | Limite ^c | Patients traités antérieurement | | | |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Étude de phase III AI424-043 | | Études de phase III AI424-045** | |
| | | 48 semaines ^b | | 48 semaines ^b | 48 semaines ^b |
| | | Sulfate d'atazanavir à 400 mg, QD, + 2 INTI n = 144 | lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID ^d , + 2 INTI n = 146 | Sulfate d'atazanavir à 300 mg, QD, + ritonavir 100 mg, QD, + ténofovir + INTI n = 119 | lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID ^d , + ténofovir + INTI n = 118 |
| Biochimie | Supérieure | | | | |
| AST | $\geq 5,1$ X LSN | 3 % | 3 % | 3 % | 3 % |
| ALT | $\geq 5,1$ X LSN | 7 % | 3 % | 4 % | 3 % |
| Bilirubine totale | $\geq 2,6$ x LSN | 25 % | < 1 % | 49 % | < 1 % |
| Lipase | $\geq 2,1$ x LSN | 4 % | 3 % | 5 % | 6 % |
| Créatine-kinase | $\geq 5,1$ x LSN | 8 % | 6 % | 8 % | 8 % |
| Hématologie | Inférieure | | | | |
| Plaquettes | < 50 000/mm ³ | * | * | 2 % | 3 % |
| Polynucléaires neutrophiles | < 750 cellules/mm ³ | 6 % | 5 % | 7 % | 8 % |

** Remarque : Les données d'essais cliniques contrôlés menés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

* Résultat non signalé dans ce groupe.

^a Données relatives aux traitements comprenant sulfate d'atazanavir.

^b Durée médiane du traitement. Dans l'étude AI424-034, les analyses de l'efficacité sont fondées sur les données après 48 semaines. Les données sur l'innocuité proviennent d'un rapport d'étape à 64 semaines.

^c LSN = limite supérieure de la normale.

^d Sous forme d'association à dose fixe.

Lipides – Patients non traités antérieurement

On trouve aux **Tableaux 8 et 9**, les changements intervenus dans les taux de lipides, d'insuline et de glucose, observés lors d'études menées chez des patients non traités antérieurement.

Tableau 8 : Valeurs moyennes des taux de lipides, de glucose et d'insuline, étude AI424-138

| | sulfate d'atazanavir /ritonavir ^{a,b} | Lopinavir/ritonavir ^{b,c} |
|--|------------------------------------------------|------------------------------------|
|--|------------------------------------------------|------------------------------------|

| | Départ mmol/L ^h n = 428 ^e | 48e semaine mmol/L ^h n = 372 ^e | 48e semaine Changement ^{d,g} n = 372 ^e | 96e semaine mmol/L ^h N = 342 ^e | 96e semaine changement ^{d,g} N = 342 ^e | Départ mmol/L ^h n = 424 ^e | 48e semaine mmol/L ^h n = 335 ^e | 48e semaine Changement ^{d,g} n = 335 ^e | 96e semaine mmol/L ^h N = 291 ^e | 96e semaine changement ^{d,g} N = 291 ^e |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Cholestérol total ^f | 3,86 | 4,36 | + 13 % | 4,38 | +13% | 3,88 | 4,84 | + 25 % | 4,81 | +25% |
| Cholestérol HDL ^f | 0,95 | 1,2 | + 29 % | 1,14 | +21% | 0,93 | 1,24 | + 37 % | 1,19 | +29% |
| Cholestérol LDL ^f | 2,38 | 2,70 | + 14 % | 2,72 | +14% | 2,4 | 2,87 | + 19 % | 2,84 | +17% |
| Triglycérides ^f | 1,42 | 1,63 | + 15 % | 1,58 | +13% | 1,46 | 2,2 | + 52 % | 2,08 | +50% |
| Insuline | 57,7 | 76,6 | + 18,1 | 58,9 | +1.1 | 59,9 | 61,1 | + 1,2 | 51,8 | -5.5 |
| Glucose | 4,77 | 4,86 | + 0,12 | 4,97 | +0.22 | 4,88 | 4,9 | + 0,01 | 4,96 | +0.05 |

^a sulfate d'atazanavir à 300 mg plus ritonavir à 100 mg, une fois par jour, avec l'association à dose fixe suivante : 300 mg de ténofovir DF et 200 mg d'emtricitabine, une fois par jour.

^b Les valeurs obtenues après l'instauration d'un traitement hypolipidémiant n'ont pas été incluses dans ces analyses. L'utilisation d'hypolipidémiants était plus fréquente dans le groupe sous lopinavir/ritonavir (8 %) que dans le groupe sous sulfate d'atazanavir /ritonavir (2 %). À la 96^e semaine, des hypolipidémiants ont été utilisés chez 10 % des patients du groupe sous lopinavir/ritonavir et chez 3 % des patients du groupe sous sulfate d'atazanavir /ritonavir.

^c Lopinavir à 400 mg plus ritonavir à 100 mg, deux fois par jour, avec l'association à dose fixe suivante : 300 mg de ténofovir DF et 200 mg d'emtricitabine, une fois par jour.

^d Le changement par rapport à la valeur initiale est la moyenne des changements 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 ou à la 96^e semaine, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes au départ et à la 48^e semaine ou à la 96^e semaine, respectivement.

^e Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

^f À jeun.

^g Les taux d'insuline et de glucose sont donnés en termes de changement absolus.

^h Le taux d'insuline est exprimé en pmol/mL.

Tableau 9: Valeurs moyennes des taux de lipides, d'insuline et de glucose notées lors de l'étude AI424-034*

| | Sulfate d'atazanavir ^a | | | Éfavirenz ^b | | |
|-------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| | Départ | 48 ^e semaine | | Départ | 48 ^e semaine | |
| | mmol/l ^c (n = 383 ^e) | mmol/l ^c (n = 283 ^e) | Changement en % ^{c,f} (n = 272 ^e) | mmol/l ^c (n = 378 ^e) | mmol/l ^c (n = 264 ^e) | Changement en % ^{c,f} (n = 253 ^e) |
| Cholestérol total | 4,24 | 4,34 | + 2 % | 4,19 | 5,04 | + 21 % |
| Cholestérol HDL | 1,01 | 1,11 | + 13 % | 0,98 | 1,19 | + 24 % |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|------|------|-------|------|------|--------|
| Cholestérol LDL ^g | 2,53 | 2,53 | + 1 % | 2,53 | 2,95 | + 18 % |
| Triglycérides ^g | 1,56 | 1,4 | - 9 % | 1,46 | 1,9 | |
| Rapport cholestérol total:C-HDL < 3 | 13 % | 17 % | | 9 % | 14 % | + 23 % |
| Insuline ^{d,g} | 81,1 | 88,3 | +9,3 | 71 | 82,5 | +10,1 |
| Glucose ^{d,g} | 5 | 5,2 | +0,17 | 5 | 5,2 | +0,33 |

* Aucune analyse multivariée n'a été effectuée sur ces données.

- ^a Sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, avec l'association à dose fixe suivante : 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, deux fois par jour.
- ^b Éfavirenz à 600 mg, une fois par jour, avec l'association à dose fixe suivante : 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, deux fois par jour.
- ^c Le taux d'insuline est exprimé en pmol/ml.
- ^d Les taux d'insuline et de glucose sont donnés en termes de changement absolus.
- ^e Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.
- ^f Le changement par rapport à la valeur initiale est la moyenne des changements 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, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes au départ et à la 48^e semaine.
- ^g À jeun.

Lipides – Patients traités antérieurement

On trouve aux **Tableaux 10, 11 et 12** les changements par rapport aux valeurs initiales intervenus dans les taux de lipides, d'insuline et de glucose, observés lors d'études menées chez des patients traités antérieurement.

Tableau 10: Valeurs moyennes des taux de lipides, d'insuline et de glucose de l'étude AI424-043*

| | Sulfate d'atazanavir ^a | | | Éfavirenz ^b | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| | Départ | 48 ^e semaine | | Départ | 48 ^e semaine | |
| | mmol/l ^c (n = 143 ^e) | mmol/l ^c (n = 101 ^e) | Changement en % ^{d,g} (n = 101 ^e) | mmol/l ^c (n = 144 ^e) | mmol/l ^c (n = 99 ^e) | Changement en % ^{d,g} (n = 99 ^e) |
| Cholestérol total | 4,68 | 4,50 | - 2 % | 4,53 | 5,02 | + 12 % |
| Cholestérol HDL | 1,01 | 1,06 | + 9 % | 0,96 | 1,11 | + 10 % |
| Cholestérol LDL ^{f,h} | 2,74 | 2,56 | - 6 % ^f | 2,66 | 2,79 | + 3 % |
| Triglycérides ^h | 2,17 | 4,50 | + 1 % | 2,17 | 6,52 | + 53 % |
| Rapport cholestérol total:C-HDL < 3 | 7 % | 12 % | | 7 % | 10 % | |

| | | | | | | |
|-------------------------|------|------|-------|------|------|-------|
| Insulined, ^h | 76,1 | 86,1 | +14,4 | 71,0 | 78,9 | +7,9 |
| Glucosed, ^h | 4,9 | 5,1 | +0,17 | 5 | 5,0 | - 0,6 |

* Aucune analyse multivariée n'a été effectuée sur ces données.

^a Sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, + 2 INTI.

^b Lopinavir + ritonavir (400/100 mg), 2 fois par jour, + 2 INTI.

^c Le taux d'insuline est exprimé en pmol/ml.

^d Les taux d'insuline et de glucose sont donnés en termes de changements absolus.

^e Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

^f L'un des principaux paramètres d'évaluation de l'innocuité, définis dans le protocole.

^g Le changement par rapport à la valeur initiale est la moyenne des changements 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, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes au départ et à la 48^e semaine.

^h À jeun

Tableau 11: Valeurs moyennes des taux de lipides et de glucose notées lors de l'étude AI424-045*

| | ATV 300/RTV ^a | | | LPV/RTV ^b | | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| | Départ | 48 ^e semaine | | Départ | 48 ^e semaine | |
| | mmol/l ^c (n = 112 ^c) | mmol/l ^c (n = 75 ^c) | Changement en % (n = 74) | mmol/l ^c (n = 108 ^c) | mmol/l ^c (n = 76 ^c) | Changement en % (n = 73) |
| Cholestérol total | 4,86 | 4,40 | - 8 % | 4,68 | 4,83 | 6 % |
| Cholestérol HDL | 1,03 | 1,00 | - 7 % | 1,01 | 1,06 | 2 % |
| Cholestérol LDL ^e | 2,82 | 2,53 | - 10 % | 2,69 | 2,66 | 1 % |
| Triglycérides | 2,43 | 4,16 | -4 % | 2,21 | 5,79 | 30 % |
| Rapport cholestérol total : C-HDL < 3 | 9 % | 13 % | | 12 % | 13 % | |
| Glucosed, ^e | 5,27 | 5,49 | +0,22 | 5,00 | 5,10 | +0,06 |

* Les données d'essais cliniques contrôlés sur l'innocuité sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.) Aucune analyse multivariée n'a été effectuée sur ces données.

^a Sulfate d'atazanavir à 300 mg + ritonavir à 100 mg, une fois par jour + ténofovir DF + 1 INTI

^b Lopinavir + ritonavir (400/100 mg), 2 fois par jour + ténofovir DF + 1 INTI.

^c Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

^d Les taux de glucose sont donnés en termes de changements absolus.

^e À jeun

Tableau 12: Valeurs moyennes des taux de lipides, d'insuline et de glucose, notées lors de l'étude AI424-044 (patients sous nelfinavir de l'étude AI424-008, qui sont passés à sulfate d'atazanavir^a dans l'étude de longue durée AI424-044)*

| | Départ Étude AI424-008 | Admission Étude AI424-044 | 12 ^e semaine Étude AI424-044 |
|--|---------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|
| | | | |

| | mmol/l ^a (n = 54 ^b) | mmol/l ^a (n = 33 ^b) | mmol/l ^a (n = 41 ^b) | Changement en % ^c (n = 29 ^b) |
|------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Cholestérol total | 4,34 | 5,53 | 4,53 | - 16 % |
| Cholestérol HDL | 1,09 | 1,19 | 1,24 | + 5 % |
| Cholestérol LDL ^d | 2,53 | 3,57 | 2,69 | - 21 % |
| Triglycérides ^d | 1,19 | 1,77 | 1,22 | - 28 % |
| Insuline ^d | - | 70,3 | 66,7 | - |
| Glucose ^d | - | 4,77 | 4,88 | - |

* Aucune analyse multivariée n'a été effectuée sur ces données.

^a Le taux d'insuline est exprimé en pmol/ml.

^b Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

^c Le changement par rapport à la valeur à l'admission est la moyenne des changements par rapport à la valeur à l'admission de chacun des patients chez lesquels on connaissait les valeurs à l'admission et à la 12^e semaine, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes à l'admission et à la 12^e semaine.

^d À jeun

Études cliniques chez les enfants

L'innocuité et la tolérabilité de sulfate d'atazanavir en capsules administré avec et sans ritonavir ont été établies chez des enfants âgés d'au moins 6 ans, dans le cadre de l'étude clinique multicentrique ouverte PACTG 1020A. L'utilisation d' sulfate d'atazanavir chez des enfants de moins de 6 ans fait actuellement l'objet de recherches.

Le profil d'innocuité sulfate d'atazanavir chez les enfants (de 6 ans à moins de 18 ans) était comparable au profil d'innocuité observé dans le cadre d'études cliniques menées auprès d'adultes. Les effets indésirables de grades 2 à 4 les plus souvent signalés chez les enfants (≥ 5 %, sans égard à la causalité) étaient la toux (21 %), la fièvre (19 %), les éruptions cutanées (14 %), l'ictère/l'ictère scléral (13 %), la diarrhée (8 %), les vomissements (8 %), les céphalées (7 %) et la rhinorrhée (6 %). Un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré asymptomatique a été signalé chez ≤ 2 % des patients. L'anomalie des constantes biologiques de grade 3 ou 4 le plus fréquemment signalée était l'augmentation de la bilirubine totale ($\geq 3,2$ mg/dL). Cette anomalie a été observée chez 49 % des enfants. Toutes les autres anomalies des constantes biologiques de grade 3 ou 4 ont été observées chez moins de 3 % des enfants. Les troubles de la conduction cardiaque étaient plus fréquents et plus graves chez les enfants participant à cette étude que chez les adultes ayant participé à d'autres études cliniques.

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.

Lors de l'étude AI424-138, 60 patients traités par sulfate d'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg, une fois par jour, et 51 patients traités par le lopinavir à 400 mg et le ritonavir à 100 mg, deux fois par jour, chacun des groupes recevant également une association à dose fixe de ténofovir DF et d'emtricitabine, étaient infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début de l'étude. On a noté des taux d'ALT supérieurs à 5 fois la LSN chez 10 % (6/60) des patients sous sulfate d'atazanavir/ritonavir et 8 % (4/50) de ceux sous lopinavir/ritonavir. Des taux d'AST supérieurs à 5 fois la LSN ont été notés chez 10 % (6/60) des patients sous sulfate d'atazanavir et

ritonavir et aucun (0/50) de ceux sous lopinavir et ritonavir.

Dans les études AI424-008 et AI424-034, 74 patients traités par sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, 58 recevant de l'éfavirenz et 12 recevant du nelfinavir, étaient séropositifs pour l'hépatite B et/ou C à leur admission. Des taux d'AST supérieurs à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été signalés chez 9 % des patients traités par sulfate d'atazanavir, chez 5 % des patients sous éfavirenz et chez 17 % de ceux qui recevaient le nelfinavir. Des taux d'ALT supérieurs à 5 fois la LSN ont été observés chez 15 % des patients traités par sulfate d'atazanavir, chez 14 % des patients sous éfavirenz et chez 17 % de ceux qui recevaient le nelfinavir. On n'a pas observé de différence entre les patients séropositifs et séronégatifs en ce qui a trait à la fréquence des hausses des taux de bilirubine ni dans les groupes sous un traitement comportant de l'atazanavir ni dans les groupes recevant le traitement témoin.

Lors de l'étude AI424-045, 20 patients traités par atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg, une fois par jour, et 18 patients traités par le lopinavir à 400 mg et le ritonavir à 100 mg, deux fois par jour, étaient séropositif pour l'hépatite B et/ou C au début de l'étude. On a noté des taux d'ALT supérieurs à 5 fois la LSN chez 25 % (5/20) des patients sous atazanavir/ritonavir et 6 % (1/18) de ceux sous lopinavir/ritonavir. Des taux d'AST supérieurs à 5 fois la LSN ont été notés chez 10 % (2/20) des patients sous atazanavir et ritonavir et 6 % (1/18) de ceux sous lopinavir et ritonavir (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS** : Foie/effets biliaires).

Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit

Les effets suivants ont été relevés au cours de l'utilisation sulfate d'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 où ils ont été signalés, à leur lien causal avec sulfate d'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

Interactions médicamenteuses graves

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. L'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et de médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A ou par l'UGT1A1 peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de l'autre médicament, laquelle pourrait augmenter ou prolonger ses effets thérapeutiques et indésirables.

L'atazanavir est un faible inhibiteur du CYP2C8. La prudence est de mise lorsque l'on administre atazanavir sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, repaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir et de substrats du CYP2C8.

L'importance des interactions médicamenteuses liées au CYP3A4 peut changer lorsque APO-ATAZANAVIR est administré avec le ritonavir. Consulter les renseignements thérapeutiques complets de NORVIR® (ritonavir) pour connaître les interactions médicamenteuses liées au ritonavir.

- Voir la section **CONTRE-INDICATIONS**.
- Voir au **Tableau 13**, la liste des médicaments dont l'administration en concomitance avec APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée ou déconseillée.
- Voir au **Tableau 14**, la liste des principales interactions médicamenteuses établies ou possibles.

Aperçu

L'atazanavir est un inhibiteur métabolique de l'isoenzyme CYP3A, dont la valeur K_{inact} est de 0,05 à 0,06 min⁻¹ et dont la valeur K_i est de 0,84 à 1,0 mcM. L'atazanavir est également un inhibiteur direct de l'UGT1A1 ($K_i = 1,9$ mcM).

L'administration concomitante d'atazanavir et de médicaments principalement métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, les immunosuppresseurs et les inhibiteurs de la phosphodiesterase [PDE5]) ou par l'UGT1A1 (p. ex., l'irinotécan) 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'atazanavir et de médicaments qui induisent le CYP3A4, tels que la rifampicine, la concentration plasmatique de l'atazanavir peut être abaissée et son effet thérapeutique, réduit. En revanche, si l'atazanavir est administré en même temps que des médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4, sa concentration plasmatique peut s'élever. (Voir les **Tableaux 13 et 14, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique entre l'atazanavir et les substrats du CYP2C19, du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP2B6, du CYP2A6, du CYP1A2 et du CYP2E1. L'atazanavir est un faible inhibiteur du CYP2C8. La prudence est de mise lorsque l'on administre APO-ATAZANAVIR sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, repaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association sulfate d'atazanavir /ritonavir et de substrats du CYP2C8.

L'atazanavir ne doit pas être administré en même temps que des médicaments ayant un indice thérapeutique étroit et qui sont des substrats du CYP3A ou de l'UGT1A1 (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

La solubilité de l'atazanavir diminue à mesure qu'augmente le pH. On s'attend à ce que la concentration plasmatique de l'atazanavir diminue, si des antiacides, des médicaments tamponnés, des antagonistes des récepteurs H₂ et des inhibiteurs de la pompe à protons sont administrés en même temps.

L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir et d'inhibiteurs de la PDE5 n'a pas été étudiée. Il faut prendre des précautions particulières lorsque des inhibiteurs de la phosphodiesterase [PDE5] destinés au traitement de la dysfonction érectile (c'est-à-dire sildenafil, tadalafil) sont prescrits à des patients recevant des inhibiteurs de la protéase, y compris sulfate d'atazanavir. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la protéase et d'un inhibiteur de la PDE5 devrait provoquer 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. Il faut donc utiliser ces agents avec prudence et exercer une surveillance pour déceler l'apparition d'effets indésirables (voir **PRÉCAUTIONS**, Renseignements à l'intention des patients ainsi que les monographies intégrales du sildenafil et du tadalafil).

Le vardénafil ne devrait pas être administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR (avec ou sans ritonavir) (voir le **tableau 13**).

Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, l'administration de sildenafil en concomitance avec APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée, et l'administration du tadalafil en concomitance avec APO-ATAZANAVIR est déconseillée (voir le **Tableau 13**).

L'administration de la simvastatine et de la lovastatine avec APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée (voir le **Tableau 13**). La prudence s'impose si des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris APO-ATAZANAVIR, sont administrés en même temps que d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont également métabolisés par l'isoenzyme CYP3A (p. ex., l'atorvastatine). Administrer la plus faible dose possible d'atorvastatine ou de rosuvastatine en association avec APO-ATAZANAVIR (avec ou sans ritonavir) et surveiller le patient de près, ou considérer l'administration d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, comme la pravastatine ou la fluvastatine. Le risque de myopathie, incluant la rhabdomyolyse, pourrait augmenter lorsque des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris APO-ATAZANAVIR, sont utilisés en association avec ces médicaments.

Le midazolam est fortement métabolisé par le CYP3A4. Même si l'administration concomitante de midazolam et d'APO-ATAZANAVIR n'a pas fait l'objet d'études, elle pourrait entraîner une forte augmentation de la concentration de cette benzodiazépine. On s'attend à ce que l'augmentation de la concentration de la benzodiazépine soit significativement plus élevée après la prise orale qu'après l'administration parentérale. Par conséquent, APO-ATAZANAVIR ne devrait pas être administré en concomitance avec le midazolam à prise orale. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et de midazolam injectable. Si APO-ATAZANAVIR 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.

La prise concomitante d'APO-ATAZANAVIR et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) ou de produits contenant du millepertuis est contre-indiquée. On s'attend à ce que la prise concomitante d'inhibiteurs de la protéase, y compris APO-ATAZANAVIR, et de millepertuis provoque une diminution considérable des concentrations de l'inhibiteur de la protéase, abaissant ainsi la concentration de l'atazanavir à des valeurs sous-optimales, ce qui pourrait entraîner une perte de la réponse virologique et l'apparition d'une résistance à l'atazanavir ou à la classe des inhibiteurs de la protéase.

L'importance des interactions médicamenteuses liées au CYP3A4 (effet sur l'atazanavir ou sur le médicament administré en concomitance) peut changer lorsque APO-ATAZANAVIR est administré avec le ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A4. Il faut consulter la monographie du ritonavir pour obtenir des renseignements sur les interactions médicamenteuses avec cet agent.

L'atazanavir peut allonger l'intervalle PR sur l'électrocardiogramme de certains patients. La prudence est de mise lorsque APO-ATAZANAVIR est administré en concomitance avec des agents connus pour provoquer un allongement de l'intervalle PR (p. ex., l'aténolol, le diltiazem).

En raison de l'inhibition du CYP3A4 et de l'UGT1A1, l'administration concomitante de buprénorphine et d'atazanavir (avec ou sans ritonavir) a augmenté de façon significative l'exposition à la buprénorphine et à son métabolite actif, la norbuprénorphine. L'administration concomitante de buprénorphine et APO-ATAZANAVIR/ritonavir commande une surveillance clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée. Aucun effet significatif sur la concentration plasmatique de l'atazanavir n'a été associé à l'administration concomitante de sulfate d'atazanavir/ritonavir et de buprénorphine. L'administration concomitante de buprénorphine et de sulfate d'atazanavir sans ritonavir peut réduire de façon substantielle les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. APO-ATAZANAVIR sans ritonavir ne devrait pas être administré en concomitance avec la buprénorphine.

Une étude des interactions médicamenteuses portant sur des sujets sains a montré que le ritonavir entraîne une augmentation significative de l'exposition plasmatique au propionate de fluticasone, ce qui entraîne en retour une réduction significative des concentrations sériques de cortisol. On s'attend à ce que l'administration concomitante de l'association sulfate d'atazanavir/ritonavir et de propionate de fluticasone produise les mêmes effets. Des

effets généraux liés aux corticostéroïdes, comme le syndrome de Cushing et la suppression surrénale, ont été signalés, après la commercialisation, chez les patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone par inhalation ou par voie intranasale. Par conséquent, l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir n'est pas recommandée, à moins que les avantages pour le patient ne surpassent les risques associés aux effets secondaires généraux des corticostéroïdes.

L'administration concomitante de rifabutine et d'atazanavir (avec ou sans ritonavir) a augmenté de façon significative l'exposition à la rifabutine. Lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance, une surveillance accrue est recommandée pour déceler la neutropénie. Une réduction de la dose de rifabutine est recommandée (voir **Tableau 14**).

Les médicaments dont l'administration est contre-indiquée ou déconseillée en concomitance avec APO-ATAZANAVIR sont énumérés au **Tableau 13**. Les médicaments sujets à des interactions médicamenteuses importantes, établies ou possibles, sont présentés au **Tableau 14**. Ces recommandations sont fondées soit sur des études menées sur les interactions médicamenteuses, soit sur des prédictions tenant compte de l'importance de l'interaction prévue et du risque d'épisodes graves ou de perte d'efficacité.

Tableau 13 : Médicaments dont l'administration en concomitance avec APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée ou déconseillée

| Classe : médicaments | Commentaire clinique |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antagonistes alpha1-adrénergiques : alfuzosine | Agent CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque d'augmentation des concentrations d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension. |
| Anticoagulants : • Anticoagulants oraux directs (AOD) - rivaroxaban apixaban | APO-ATAZANAVIR/ritonavir : Agent CONTRE-INDIQUÉ si l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir est administrée en concomitance avec le rivaroxaban en raison du risque de saignement grave. APO-ATAZANAVIR/ritonavir : Agent CONTRE-INDIQUÉ si l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir est administrée en concomitance avec l'apixaban en raison du risque de saignement grave. |
| Antiarythmiques : quinidine | APO-ATAZANAVIR/ritonavir : Agent CONTRE-INDIQUÉ si APO-ATAZANAVIR est administré avec le ritonavir, en raison du risque de réactions graves ou menaçantes pour la vie, telles que les arythmies cardiaques. |
| Antinéoplasiques : irinotécan | L'atazanavir inhibe l'UGT et peut entraver le métabolisme de l'irinotécan, entraînant l'accroissement des effets toxiques de ce dernier. |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antimycobactériens : rifampicine | CONTRE-INDIQUÉ car 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. |
| Antipsychotiques : Quétiapine | L'administration concomitante de quétiapine et d'APO-ATAZANAVIR est déconseillée. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par APO-ATAZANAVIR, on s'attend à ce que les concentrations de quétiapine augmentent, ce qui peut entraîner |
| Lurasidone pimozide | 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. CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions potentiellement sérieuses et/ou mortelles si APO-ATAZANAVIR est administré avec le ritonavir.. CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions potentiellement sérieuses et/ou mortelles telles que des arythmies cardiaques. |
| Benzodiazépines : triazolam | Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels, tels qu'une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire. |
| Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan | L'administration concomitante de bosentan et d'APO-ATAZANAVIR sans ritonavir est déconseillée. |
| Dérivés de l'ergot : dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, méthylergonovine | Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du 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. |

| | |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Inhibiteurs de la pompe à protons oméprazole</p> | <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec sulfate d'atazanavir/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) a entraîné une réduction importante de l'exposition à l'atazanavir (diminution d'environ 75 % de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min}). L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec une dose augmentée de sulfate d'atazanavir/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a entraîné chez des volontaires en bonne santé une diminution d'environ 30 % de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} de sulfate d'atazanavir par rapport à l'association atazanavir/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) sans oméprazole. Cette diminution de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} n'a pas été atténuée lorsque la prise de la dose augmentée de sulfate d'atazanavir/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a été espacée de celle de l'oméprazole par un intervalle de 12 heures. Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée à ce sujet, on s'attend à ce que d'autres inhibiteurs de la pompe à protons produisent des résultats similaires. Cette diminution de l'exposition à l'atazanavir pourrait avoir des effets négatifs sur l'efficacité du médicament.</p> <p>L'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, il est</p> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Classe : médicaments | Commentaire clinique |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | recommandé d'assurer une surveillance clinique étroite et d'augmenter la dose d'APO-ATAZANAVIR à 400 mg, en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de l'inhibiteur de la pompe à protons ne doit pas dépasser l'équivalent de 20 mg d'oméprazole. |
| Antiviraux à action directe contre l'hépatite C : elbasvir/grazoprévir | CONTRE-INDICATION : L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir et de produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe elbasvir/grazoprévir, est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de grazoprévir et d'elbasvir et du risque accru d'élévation du taux d'ALT associé à l'augmentation de la concentration de grazoprévir. |
| glécaprévir/pibrentasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir | CONTRE-INDICATION : L'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR avec l'association glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée en raison du risque accru d'élévation du taux d'ALT attribuable à une augmentation des concentrations plasmatiques de glécaprévir et de pibrentasvir. L'administration concomitante de l'association à dose fixe sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir avec APO-ATAZANAVIR a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique de voxilaprèvir. L'administration concomitante de voxilaprèvir et d'APO-ATAZANAVIR est déconseillée. |
| Agents modificateurs de lipides : Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine Autres agents modificateurs de lipides : lomitapide | Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves telles que la myopathie, y compris la rhabdomyolyse. Agent CONTRE-INDIQUÉ en association avec APO-ATAZANAVIR, en raison du risque d'une importante élévation du taux de transaminases et d'une hépatotoxicité associées à une hausse de la concentration plasmatique de lomitapide. Le mécanisme d'interaction est l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses). |
| Stimulants des récepteurs β -adrénergiques administrés par inhalation : salmétérol | L'administration concomitante de salmétérol et de sulfate d'atazanavir peut entraîner une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. Le salmétérol ne devrait pas être administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR. |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Inhibiteurs de la protéase : indinavir</p> | <p>Sulfate d'atazanavir et l'indinavir sont associés à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée). L'association de ces médicaments n'a pas été étudiée et l'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et d'indinavir n'est pas recommandée.</p> |
| <p>Herbes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</p> | <p>CONTRE-INDIQUÉ Les patients prenant APO-ATAZANAVIR 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.</p> |
| <p>Inhibiteurs de la PDE5 <i>Utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile:</i> Vardénafil</p> | <p>Le vardénafil ne doit pas être administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR (avec ou sans ritonavir).</p> |
| <p><i>Utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire</i> Sildenafil tadalafil</p> | <p>Le sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est CONTRE-INDIQUÉ en concomitance avec APO-ATAZANAVIR, car on n'a pas établi une dose sûre et efficace dans ce contexte.</p> <p>L'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et de tadalafil utilisé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire est déconseillée.</p> <p>Il existe un risque accru d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5 lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec APO-ATAZANAVIR.</p> |

Tableau 14 : Interactions médicamenteuses importantes établies ou possibles – une modification de la dose ou du traitement peut être recommandée en fonction des études menées sur les interactions médicamenteuses ou des interactions prévisibles^a

| Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament | Effet sur la concentration de Sulfate d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance | Commentaire clinique |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiviraux anti-virus de l'immunodéficience humaine | | |
| Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : <ul style="list-style-type: none"> • préparation de didanosine tamponnée • préparation de didanosine entérosoluble | ↓ atazanavir ↓ atazanavir ↓ didanosine | <p>L'administration simultanée avec sulfate d'atazanavir n'a pas modifié l'exposition à la didanosine; toutefois, l'exposition à l'atazanavir a été sensiblement réduite lors de l'administration concomitante de sulfate d'atazanavir et de comprimés de didanosine tamponnée (vraisemblablement en raison de la hausse du pH gastrique provoquée par le tampon présent dans les comprimés de didanosine). L'atazanavir devrait être administré avec des aliments, deux heures avant ou une heure après la préparation de didanosine tamponnée (qui doit être prise à jeun).</p> <p>En raison des différences sur le plan des restrictions alimentaires (la didanosine entérosoluble doit être prise à jeun et l'atazanavir avec de la nourriture), les deux médicaments devraient être administrés à des moments différents. La prise concomitante de la didanosine entérosoluble et de l'atazanavir, avec ou sans ritonavir, et d'un repas léger réduit l'exposition à la didanosine.</p> |
| Analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) : ténofovir DF | ↓ atazanavir ↑ ténofovir | sulfate d'atazanavir administré comme unique IP, sans ritonavir, pourrait être moins efficace en raison de la baisse des concentrations d'atazanavir chez les patients prenant sulfate d'atazanavir et du ténofovir DF (voir le Tableau 22, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE , Interactions médicamenteuses). Si APO-ATAZANAVIR doit être administré avec le ténofovir DF, on recommande au patient de prendre APO-ATAZANAVIR à 300 mg et le ritonavir à 100 mg avec le ténofovir |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>DF à 300 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). APO-ATAZANAVIR, administré sans le ritonavir, ne doit pas être administré en concomitance avec le ténofovir. 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 l'atazanavir en association avec le ténofovir doivent être suivis afin qu'on puisse déceler tout effet indésirable associé au ténofovir. On ne recommande pas d'adapter la posologie du ténofovir.</p> |
| <p>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Éfavirenz | <p>↓ atazanavir</p> | <p>L'éfavirenz réduit l'exposition à l'atazanavir (voir le Tableau 22, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses).</p> <p>Patients non traités antérieurement : Si APO-ATAZANAVIR est administré en concomitance avec l'éfavirenz, APO-ATAZANAVIR à 400 mg (2 capsules de 200 mg) et le ritonavir à 100 mg doivent être administrés une fois par jour, en une seule prise, avec des aliments. L'éfavirenz doit être administré à jeun, de préférence au coucher.</p> <p>Patients traités antérieurement : Ne pas administrer APO-ATAZANAVIR en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> • névirapine | <p>↓ atazanavir</p> | <p>La névirapine, un inducteur du CYP3A4, réduit de façon substantielle l'exposition à l'atazanavir. Il existe un risque potentiel de toxicité associé à la névirapine, en raison de l'augmentation de l'exposition à ce médicament. Ne pas administrer APO-ATAZANAVIR en concomitance avec la névirapine.</p> |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Inhibiteurs de la protéase :</p> <ul style="list-style-type: none"> • bocéprévir • saquinavir (capsules de gélatine molle) • ritonavir • Autres inhibiteurs de la protéase | <p>↓ atazanavir</p> <p>↑ saquinavir</p> <p>↑ atazanavir</p> <p>↑ autres IP</p> | <p>L'exposition à l'atazanavir a été réduite lorsqu'on a administré du bocéprévir à 800 mg trois fois par jour en concomitance avec sulfate d'atazanavir à 300 mg et du ritonavir à 100 mg une fois par jour, mais l'exposition au bocéprévir n'a pas été modifiée de façon significative.</p> <p>L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies. Lors d'une étude clinique, l'administration du saquinavir à 1 200 mg en association avec sulfate d'atazanavir à 400 mg et le ténofovir à 300 mg (tous une fois par jour) plus un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, n'a pas été d'efficacité adéquate (voir ÉTUDES CLINIQUES).</p> <p>Si APO-ATAZANAVIR est administré en même temps que le ritonavir, on recommande au patient de prendre APO-ATAZANAVIR à 300 mg, une fois par jour, avec le ritonavir à 100 mg, une fois par jour, avec des aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Voir la monographie intégrale de NORVIRMD (ritonavir) pour obtenir les renseignements sur les interactions médicamenteuses avec le ritonavir.</p> <p>Même si elle n'a pas été étudiée, on pourrait s'attendre à ce que l'administration de sulfate d'atazanavir/ritonavir avec d'autres inhibiteurs de la protéase augmente l'exposition à l'autre inhibiteur de la protéase; cette association est donc déconseillée.</p> |
| Autres agents | | |
| <p>Antiacides et médicaments tamponnés</p> | <p>↓ atazanavir</p> | <p>On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques d'atazanavir diminuent si des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, sont administrés avec sulfate d'atazanavir. APO-ATAZANAVIR devrait être administré deux heures avant ces médicaments ou une heure après.</p> |

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antidépresseurs</p> | <p>↑ antidépresseurs tricycliques</p> <p>↑ trazodone</p> | <p>APO-ATAZANAVIR administré en concomitance pourrait entraîner des effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels; l'administration simultanée de ces agents n'a pas été étudiée. Il est recommandé de surveiller les concentrations de ces médicaments s'ils sont utilisés en même temps qu'APO-ATAZANAVIR.</p> <p>L'administration concomitante de la trazodone et de sulfate d'atazanavir, avec ou sans ritonavir, peut accroître les concentrations plasmatiques de la trazodone. À la suite de l'administration simultanée de la trazodone et du ritonavir, on a observé les effets indésirables suivants : nausées, étourdissements, hypotension et syncope. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre simultanément la trazodone et un inhibiteur du CYP3A4, tel qu'APO-ATAZANAVIR. Il faudrait envisager de réduire la dose de trazodone.</p> |
| <p>Antiépileptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carbamazépine | <p>↓ atazanavir</p> <p>↑ carbamazépine</p> | <p>Les concentrations plasmatiques d'atazanavir pourraient diminuer lorsque la carbamazépine est administrée avec sulfate d'atazanavir, sans le ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer la carbamazépine en concomitance avec APO-ATAZANAVIR sans le ritonavir. Le ritonavir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Si les patients qui amorcent un traitement par APO-ATAZANAVIR/ritonavir ont atteint une dose stable de carbamazépine, il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de carbamazépine.</p> |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> phénytoïne, phénobarbital | ↓ atazanavir ↓ phénytoïne ↓ phénobarbital | Les concentrations plasmatiques d'atazanavir pourraient diminuer lorsque la phénytoïne ou le phénobarbital est administré avec sulfate d'atazanavir, sans le ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer la phénytoïne ou le phénobarbital en concomitance avec APO-ATAZANAVIR, sans le ritonavir. Le ritonavir pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de phénytoïne et de phénobarbital. Lorsque APO-ATAZANAVIR et le ritonavir sont administrés en concomitance avec de la phénytoïne ou du phénobarbital, il est nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de phénytoïne ou de phénobarbital. |
| lamotrigine | ↓ lamotrigine | L'administration de la lamotrigine en concomitance <i>avec</i> APO-ATAZANAVIR et le ritonavir pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de lamotrigine lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec atazanavir et le ritonavir. On ne prévoit pas que l'administration de la lamotrigine en concomitance avec APO-ATAZANAVIR, <i>sans</i> le ritonavir, diminue les concentrations plasmatiques de lamotrigine. Aucun ajustement de la dose de lamotrigine n'est nécessaire lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec APO-ATAZANAVIR sans le ritonavir. |

| | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antifongiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • kétoconazole, Itraconazole • voriconazole | <p>↑ atazanavir ↑ ritonavir ↑ kétoconazole ↑ itraconazole</p> <p><i>Sulfate d'atazanavir /ritonavir chez les sujets porteurs de l'allèle CYP2C19 fonctionnel :</i> ↓ atazanavir ↓ voriconazole</p> | <p>L'administration concomitante de kétoconazole a seulement été étudiée avec sulfate d'atazanavir sans ritonavir (augmentation négligeable de l'ASC et de la C_{max} de l'atazanavir). En raison de l'effet du ritonavir sur le kétoconazole, la prudence est de mise en cas d'administration de doses élevées de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) avec l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir.</p> <p>Le voriconazole ne doit pas être administré à des patients recevant du sulfate d'atazanavir et du ritonavir (100 mg une fois par jour), à moins qu'une évaluation des bienfaits et des risques pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler les effets indésirables associés au voriconazole et la perte d'efficacité du voriconazole ou de l'atazanavir lors de l'administration concomitante du voriconazole et du APO-ATAZANAVIR/ritonavir.</p> |
| | <p><i>Atazanavir/ritonavir chez les sujets non porteurs de l'allèle CYP2C19 fonctionnel :</i> ↓ atazanavir ↑ voriconazole</p> | <p>L'administration de voriconazole avec APO-ATAZANAVIR (sans ritonavir) peut accroître les concentrations d'atazanavir; cependant, on ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.</p> <p>L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée en raison d'une réduction importante des concentrations plasmatiques de voriconazole et d'une possible perte d'efficacité. Veuillez consulter la monographie des produits NORVIR® et VFEND* pour de plus amples renseignements.</p> |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antigoutteux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • colchicine | <p>↑ colchicine</p> | <p>APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré en concomitance avec la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.</p> <p>L'exposition à la colchicine peut être accrue lorsque cet agent est administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR. La colchicine est un substrat du CYP3A4.</p> <p><i>Posologie recommandée de colchicine lorsque cet agent est administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR:</i></p> <p><i>Traitement des crises de goutte :</i> 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.</p> <p><i>Prévention des crises de goutte :</i> Si le schéma posologique initial était de 0,6 mg deux fois par jour, on doit le faire passer à 0,3 mg une fois par jour. Si le schéma posologique initial était de 0,6 mg une fois par jour, on doit le faire passer à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p><i>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :</i> Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).</p> |
| <p>Antimycobactériens</p> | <p>↑ rifabutine</p> | <p>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. L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir (avec ou sans ritonavir) et de rifabutine peut entraîner une diminution du nombre de neutrophiles, ou neutropénie. Lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance, une surveillance accrue est recommandée pour déceler la neutropénie. Une réduction additionnelle de la dose de rifabutine peut être nécessaire.</p> |

| | | |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antipsychotiques : Quétiapine</p> <p>lurasidone</p> | <p>↑ quétiapine</p> <p><i>Sulfate d'atazanavir</i> ↑ lurasidone</p> <p><i>sulfate d'atazanavir /ritonavir</i> ↑ lurasidone</p> | <p>APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré en concomitance avec la quétiapine. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par APO-ATAZANAVIR, 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)</p> <p><i>Sulfate d'atazanavir sans ritonavir</i> Si doit être administré en concomitance, réduire la dose de lurasidone. Voir renseignements thérapeutiques de lurasidone pour l'usage en concomitance avec des inhibiteurs modérés de CYP3A4.</p> <p>APO-ATAZANAVIR/ritonavir Administration de lurasidone est CONTRE-INDIQUÉE</p> |
| <p>Benzodiazépines : midazolam injectable</p> | <p>↑ midazolam</p> | <p>Si sulfate APO-ATAZANAVIR 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.</p> |

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :</p> <ul style="list-style-type: none"> • bosentan | <p>↓ atazanavir ↑ bosentan</p> | <p>Le bosentan est métabolisé par le CYP3A4 et est un inducteur du CYP3A4. Il peut y avoir une baisse des concentrations plasmatiques APO-ATAZANAVIR lorsque le bosentan est administré en concomitance avec atazanavir sans ritonavir. L'administration concomitante de bosentan et d'APO-ATAZANAVIR sans ritonavir est déconseillée.</p> <p><i>Administration de bosentan chez les patients qui prennent l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir :</i> Dans le cas des patients qui reçoivent l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir 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><i>Administration de l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir chez les patients qui prennent le bosentan :</i> Interrompre le traitement par le bosentan au moins 36 heures avant d'entreprendre le traitement par l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir. Au moins 10 jours après le début du traitement par l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir, 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>Inhibiteurs des canaux calciques</p> | <p>↑ diltiazem et diltiazem déacétylé</p> <p>↑ félodipine, nifédipine, nicardipine et vérapamil</p> | <p>Il faudrait envisager la possibilité de réduire de moitié la dose de diltiazem. La prudence s'impose. Effet additif, sur l'intervalle PR, de l'administration concomitante d'une dose d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, et d'une dose de diltiazem à 180 mg, une fois par jour. La surveillance de l'ÉCG est recommandée. L'administration de sulfate d'atazanavir/ritonavir en même temps que le diltiazem n'a pas été étudiée.</p> <p>La prudence s'impose. Il faudrait envisager l'adaptation de la dose de l'inhibiteur calcique. La surveillance de l'ÉCG est recommandée.</p> |

| | | |
|------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibiteurs de la PDE5 | ↑ sildénafile ↑ tadalafil ↑ vardénafile | <p>L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir 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 provoquer 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.</p> <p><u>1. Utilisation pour le traitement de la dysfonction érectile</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Le vardénafile ne devrait pas être administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR (avec ou sans ritonavir). • Sildénafile : une réduction de la dose (25 mg toutes les 48 heures) est recommandée lorsque cet agent est administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR avec ou sans ritonavir. • Tadalafil : une réduction de la dose (10 mg toutes les 72 heures) est recommandée lorsque cet agent est administré en concomitance avec APO-ATAZANAVIR avec ou sans ritonavir. <p>Il faut utiliser ces agents avec prudence et exercer une surveillance pour déceler l'apparition d'effets indésirables.</p> <p><u>2. Utilisation pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de sildénafile utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et d'APO-ATAZANAVIR est contre-indiquée (voir CONTREINDICATIONS, Tableau 1). <p>L'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR et de tadalafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est déconseillée (voir le Tableau 13).</p> |
|------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | |
|--------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antagonistes des récepteurs H ₂ | ↓ atazanavir | <p>On a noté une baisse considérable des concentrations plasmatiques de sulfate d'atazanavir lors de l'administration simultanée de atazanavir à 400 mg, une fois par jour, et de la famotidine à 40 mg, deux fois par jour. Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance. Même si elle n'a pas été étudiée, on pourrait s'attendre à ce que l'administration de atazanavir avec d'autres antagonistes des récepteurs H₂ entraîne des résultats similaires.</p> <p>Patients n'ayant jamais été traités : La dose de l'antagoniste des récepteurs H₂ ne doit pas dépasser l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour. La dose de 300 mg d'APO-ATAZANAVIR avec 100 mg de ritonavir une fois par jour (en une seule prise avec des aliments) doit être administrée simultanément et/ou au moins 10 heures après la prise de l'antagoniste des récepteurs H₂.</p> <p>Patients ayant déjà été traités : La dose de l'antagoniste des récepteurs H₂ ne doit pas dépasser l'équivalent de 20 mg de famotidine deux fois par jour et les doses d'APO-ATAZANAVIR et de ritonavir doivent être administrées simultanément et/ou au moins 10 heures après la prise de l'antagoniste des récepteurs H₂.</p> <ul style="list-style-type: none"> • APO-ATAZANAVIR à 300 mg avec 100 mg de ritonavir une fois par jour (en une seule prise avec des aliments) lorsqu'administrés en concomitance avec un antagoniste des récepteurs H₂. • APO-ATAZANAVIR à 400 mg avec 100 mg de ritonavir une fois par jour (en une seule prise avec des aliments) lorsqu'administrés en concomitance avec le ténofovir DF et un antagoniste des récepteurs H₂. |
|--------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase | ↑ atorvastatine ↑ rosuvastatin | Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, pourrait augmenter lorsque des inhibiteurs de la protéase, dont APO-ATAZANAVIR, sont utilisés en association avec ces médicaments. La prudence s'impose. Administrer la plus faible dose possible d'atorvastatine ou de rosuvastatine en association avec APO-ATAZANAVIR (avec ou sans ritonavir) et surveiller le patient de près, ou considérer l'administration d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, comme la pravastatine ou la fluvastatine. |
| Immunosuppresseurs : | ↑ cyclosporine, sirolimus, tacrolimus | Il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques, lorsque des immunosuppresseurs sont administrés en même temps qu'APO-ATAZANAVIR. |
| Corticostéroïdes administrés par inhalation/par voie nasale (interaction avec le ritonavir) | ↑ propionate de fluticasone | Chez des sujets en bonne santé, le ritonavir a accru de façon significative l'exposition plasmatique du propionate de fluticasone, ce qui a entraîné une baisse significative des concentrations sériques de cortisol. On s'attend à ce que l'administration concomitante de sulfate d'atazanavir/ritonavir et de propionate de fluticasone produise le même effet. Des effets systémiques associés aux corticostéroïdes, comme le syndrome de Cushing et une inhibition de la fonction surrénale, ont été signalés lors de l'administration concomitante de ritonavir et de propionate de fluticasone, administré par inhalation ou par voie nasale. Ces effets peuvent également survenir lors de l'administration d'autres corticostéroïdes métabolisés par la voie du cytochrome P450 3A, tel que le budésonide. Par conséquent, l'administration concomitante d'APO-ATAZANAVIR/ritonavir et du propionate de fluticasone ou d'autres glucostéroïdes métabolisés par le CYP3A4 n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur le risque d'effets systémiques causés par les corticostéroïdes. L'administration simultanée du propionate de fluticasone et de sulfate d'atazanavir (sans ritonavir) peut accroître les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. Il faut donc l'utiliser avec |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>prudence. Il faudrait envisager un traitement de rechange au propionate de fluticasone, en particulier dans le cas d'un traitement de longue durée.</p> |
| <p>Antibiotiques de type macrolides</p> | <p>↑ clarithromycine ↓ 14-OH clarithromycine ↑ atazanavir</p> | <p>Des concentrations accrues de clarithromycine pourraient entraîner l'allongement de l'intervalle QTc; par conséquent, une réduction de 50 % de la dose de clarithromycine devrait être envisagée lorsque celle-ci est administrée en même temps qu'APO-ATAZANAVIR. De plus, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH clarithromycine, sont nettement réduites; envisager un autre traitement pour une indication autre que les infections dues au complexe <i>Mycobacterium avium</i>. La prudence est de mise tout au long de l'administration concomitante étant donné la forte incidence d'éruptions cutanées (20 %) observée durant l'essai pharmacocinétique mené chez des sujets volontaires bien portants. On n'a pas étudié les effets de l'administration concomitante de sulfate d'atazanavir/ritonavir avec la clarithromycine</p> |
| <p>Contraceptifs oraux : éthinyloestradiol et norgestimate ou noréthindrone</p> | <p>↑ éthinyloestradiol ↑ noréthindrone^b</p> <p>↓ éthinyloestradiol ↑ norgestimate^c</p> | <p>Les concentrations moyennes d'éthinyloestradiol et de noréthindrone augmentent lors de l'administration concomitante de sulfate d'atazanavir.</p> <p>L'administration de l'association sulfate d'atazanavir/ritonavir avec l'éthinyloestradiol et le norgestimate diminue la concentration moyenne d'éthinyloestradiol et augmente la concentration moyenne de 17-déacétyl norgestimate, le métabolite actif du norgestimate. Si un contraceptif oral est administré avec l'association APO-ATAZANAVIR/ritonavir, on recommande que le contraceptif oral contienne au moins 30 µg d'éthinyloestradiol. Si APO-ATAZANAVIR est administré sans ritonavir, le contraceptif oral ne doit pas contenir plus de 30 µg d'éthinyloestradiol.</p> |

| | |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Utiliser avec prudence puisqu'on ignore l'effet de l'augmentation de la concentration du progestatif et que le risque d'acné, de dyslipidémie et d'insulinorésistance pourrait être accru.</p> <p>L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir ou de l'association sulfate d'atazanavir/ritonavir avec d'autres types de contraceptifs hormonaux (p. ex., timbre contraceptif, anneau vaginal contraceptif ou contraceptif injectable), avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que la noréthindrone ou le norgestimate ou avec des contraceptifs oraux contenant moins de 25 µg d'éthinylestradiol n'a pas été étudiée. Par conséquent, on recommande d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.</p> |
|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

^a. Pour la gravité des interactions, voir la section **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** : Interactions médicamenteuses.

^b. En association avec l'atazanavir à 400 mg une fois par jour. ^c. En association avec l'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg une fois par jour.

Selon les données métaboliques connues, on ne s'attend pas à des interactions médicamenteuses importantes entre sulfate d'atazanavir et la fluvastatine, la pravastatine, la dapsonne, le triméthoprim/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou l'érythromycine. L'administration de la méthadone en association avec atazanavir chez des sujets traités à long terme par la méthadone n'a pas entraîné d'interactions pertinentes sur le plan clinique. Sulfate d'atazanavir n'interagit pas avec les substrats de l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex., la nortriptyline, la désipramine, le métoprolol). De plus, l'administration de sulfate d'atazanavir en association avec le fluconazole ou l'acétaminophène n'a pas entraîné d'interactions médicamenteuses pertinentes sur le plan clinique.

Consulter la monographie de Norvir[®] pour connaître les interactions médicamenteuses entre le ritonavir et ces médicaments avant de prescrire APO-ATAZANAVIR à 300 mg avec le ritonavir à 100 mg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée chez l'adulte

Patients non traités antérieurement

- APO-ATAZANAVIR à 300 mg, une fois par jour, en même temps que 100 mg de ritonavir, une fois par jour, avec des aliments.

OU

- APO-ATAZANAVIR à 400 mg (deux capsules de 200 mg), une fois par jour (sans ritonavir), avec des aliments, pour les patients qui sont incapables de tolérer le ritonavir.

Patients traités antérieurement

- APO-ATAZANAVIR à 300 mg, une fois par jour, en même temps que 100 mg de ritonavir, une fois par jour, avec des aliments.

Les capsules ne doivent pas être ouvertes; il faut les avaler telles quelles avec de l'eau.

Posologie recommandée chez les enfants (de 6 à 18 ans)

Tel qu'indiqué au tableau 15, la dose d'APO-ATAZANAVIR recommandée chez les enfants (de 6 ans à moins de 18 ans) est calculée en fonction du poids corporel et ne devrait pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte. Les capsules d'APO-ATAZANAVIR doivent être prises avec des aliments. En raison de données insuffisantes, il n'existe aucune recommandation posologique relative à APO-ATAZANAVIR dans les cas suivants : (1) enfants de moins de 6 ans, (2) sans ritonavir chez les enfants de moins de 13 ans et (3) enfants de moins de 40 kg recevant, en concomitance, du ténofovir DF, un antagoniste des récepteurs H₂ ou un inhibiteur de la pompe à protons.

Tableau 15 Doses chez les enfants (de 6 ans à moins de 18 ans)^a - Sulfate d'atazanavir en capsules en association avec le ritonavir

| Poids corporel | | Dose de sulfate d'atazanavir (mg) | Dose de ritonavir ^b (mg) |
|---------------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| (kg) | (lb) | | |
| de 15 à moins de 20 | de 33 à moins de 44 | 150 | 100 ^c |
| de 20 à moins de 40 | de 44 à moins de 88 | 200 | 100 |
| au moins 40 | au moins 88 | 300 | 100 |

^a Sulfate d'atazanavir doit être pris une fois par jour, en même temps que ritonavir, une fois par jour, avec des aliments

^b Ritonavir en capsules, comprimés ou sous forme liquide

^c Chez les enfants qui pèsent de 15 kg à moins de 20 kg et qui sont incapables d'avaler les comprimés et les capsules de ritonavir, on peut utiliser ritonavir sous forme de solution orale à une dose d'au moins 80 mg mais ne dépassant pas 100 mg

Chez les patients n'ayant jamais été traités qui sont âgés d'au moins 13 ans, qui pèsent au moins 40 kg et qui présentent une intolérance au ritonavir, la dose d'APO-ATAZANAVIR recommandée est de 400 mg (sans ritonavir), administrée une fois par jour, avec des aliments. APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré sans ritonavir, chez les patients qui sont âgés d'au moins 13 ans, qui pèsent au moins 40 kg et qui reçoivent, en concomitance, du ténofovir DF, un antagoniste des récepteurs H₂ ou un inhibiteur de la pompe à protons.

Considérations posologiques

Traitement concomitant : (Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** : Interactions médicamenteuses et **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Ritonavir : L'efficacité et l'innocuité de sulfate d'atazanavir administré en association avec le ritonavir à des doses supérieures à 100 mg une fois par jour n'ont pas été établies. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir pourrait modifier le profil d'innocuité de l'atazanavir (effets cardiaques, hyperbilirubinémie) et est donc déconseillée.

Les données issues d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF, sont limitées. (Voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Éfavirenz - Patients non traités antérieurement :

Si APO-ATAZANAVIR est administré en concomitance avec l'éfavirenz, APO-ATAZANAVIR à 400 mg (2 capsules de 200 mg) et le ritonavir à 100 mg doivent être administrés une fois par jour, en une seule prise, avec des aliments. L'éfavirenz doit être administré à jeun, de préférence au coucher.

Éfavirenz -Patients traités antérieurement :

Ne pas administrer APO-ATAZANAVIR en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.

Didanosine : Lorsque APO-ATAZANAVIR est administré en concomitance avec des préparations de didanosine tamponnée, il devrait être pris (avec des aliments) deux heures avant ou une heure après la didanosine.

Ténofovir DF : Si APO-ATAZANAVIR est administré en concomitance avec du ténofovir DF, on recommande au patient de prendre 300 mg d'APO-ATAZANAVIR et 100 mg de ritonavir avec 300 mg de ténofovir DF (ensemble, sous forme de doses unquotidiennes, avec des aliments). Les données issues d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir, sans le ténofovir DF, sont limitées. APO-ATAZANAVIR sans ritonavir ne devrait pas être administré en concomitance avec le ténofovir DF. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Adaptations posologiques :

Insuffisants rénaux

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux atteints d'insuffisance rénale grave non traitée par hémodialyse, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour APO-ATAZANAVIR. Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et qui sont atteints d'insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse, une dose de 300 mg d'APO-ATAZANAVIR et de 100 mg de ritonavir doit être administrée. APO-ATAZANAVIR, avec ou sans ritonavir, ne doit pas être administré aux patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral et qui sont atteints d'insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse. APO-ATAZANAVIR avec ou sans ritonavir ne doit pas être administré aux patients traités par hémodialyse. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** : Populations et maladies particulières).

Insuffisants hépatiques

APO-ATAZANAVIR devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. Chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et n'ayant jamais connu d'échec de la réponse virologique, il faudrait envisager de réduire la dose à 300 mg, une fois par jour. APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une atteinte hépatique grave (classe C de Child Pugh).

L'association sulfate d'atazanavir et ritonavir n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques et est déconseillée (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** : Foie/effets biliaires).

Femmes enceintes

APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré sans ritonavir.

Durant la grossesse :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes enceintes. Le schéma posologique suivant, fondé sur étude pharmacocinétique, est recommandé : association sulfate d'atazanavir à 300 mg et ritonavir à 100 mg (voir Grossesse aux sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **ESSAIS CLINIQUES**) sauf dans le cas suivant :

Chez les patientes traitées antérieurement, qui sont dans leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse, l'administration d'une dose de 400 mg d'APO-ATAZANAVIR avec une dose de 100 mg de ritonavir une fois par jour est recommandée lorsque atazanavir est administré en concomitance avec un antagoniste des récepteurs H₂ *ou* du ténofovir DF. Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de sulfate d'atazanavir avec *à la fois* un antagoniste des récepteurs H₂ *et* du ténofovir DF chez les femmes traitées antérieurement.

Durant la période post-partum :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patientes qui sont dans la période post-partum. Les patientes doivent cependant être étroitement surveillées pour déceler l'apparition d'effets indésirables étant donné que l'exposition à l'atazanavir pourrait être plus élevée pendant les 2 premiers mois suivant l'accouchement.

Dose oubliée

Les doses oubliées devraient être prises dès que possible avec des aliments. Si une dose est sautée, la dose suivante ne doit pas être doublée.

SURDOSAGE

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

On peut avoir recours à l'administration de charbon activé pour aider à retirer le médicament non absorbé. Le traitement du surdosage par l'atazanavir 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'atazanavir. Étant donné que l'atazanavir subit un métabolisme hépatique important et qu'il se lie fortement aux

protéines, il est peu probable que la dialyse permette de retirer des quantités importantes de ce médicament.

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 1 200 mg, sans manifester d'effets indésirables. 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.)

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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.

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir ont été évalués chez des adultes en bonne santé et des patients infectés par le VIH, après l'administration de atazanavir à 400 mg, une fois par jour, et après l'administration de atazanavir à 300 mg avec du ritonavir à 100 mg, une fois par jour.

Tableau 16: Paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre de l'atazanavir chez des sujets Adultes en bonne santé ou des patients infectés par le VIH, non à jeun

| | 400 mg, une fois par jour | | 300 mg avec ritonavir 100 mg, une fois par jour | |
|-------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | Sujets en bonne santé (n = 14) | Patients infectés par le VIH (n = 13) | Sujets en bonne santé (n = 28) | Patients infectés par le VIH (n = 10) |
| C _{max} (ng/ml) | | | | |
| Moyenne géométrique (CV %) | 5 199 (26) | 2 298 (71) | 6 129 (31) | 4 422 (58) |
| Moyenne (ET) | 5 358 (1 371) | 3 152 (2 231) | 6 450 (2 031) | 5 233 (3 033) |
| T _{max} (h) | | | | |
| Médiane | 2,5 | 2,0 | 2,7 | 3,0 |
| AUC (ng·h/ml) | | | | |

| | | | | |
|----------------------------|----------------|------------------------|-------------------------|-----------------|
| géométrique (CV %) | 28 132 (28) | 14 874 (91) | 57 039 (37) | 46 073 (66) |
| Moyenne (ET) | 29 303 (8 263) | 22 262 (20 159) | 61 435 (22 911) | 53 761 (35 294) |
| Demi-vie (h) | | | | |
| Moyenne (ET) | 7,9 (2,9) | 6,5 (2,6) | 18,1 (6,2) ^a | 8,6 (2,3) |
| Cmin (ng/ml) | | | | |
| Moyenne géométrique (CV %) | 159 (88) | 120 (109) | 1 227 (53) | 636 (97) |
| Moyenne (ET) | 218 (191) | 273 (298) ^b | 1 441 (757) | 862 (838) |

^a n = 26

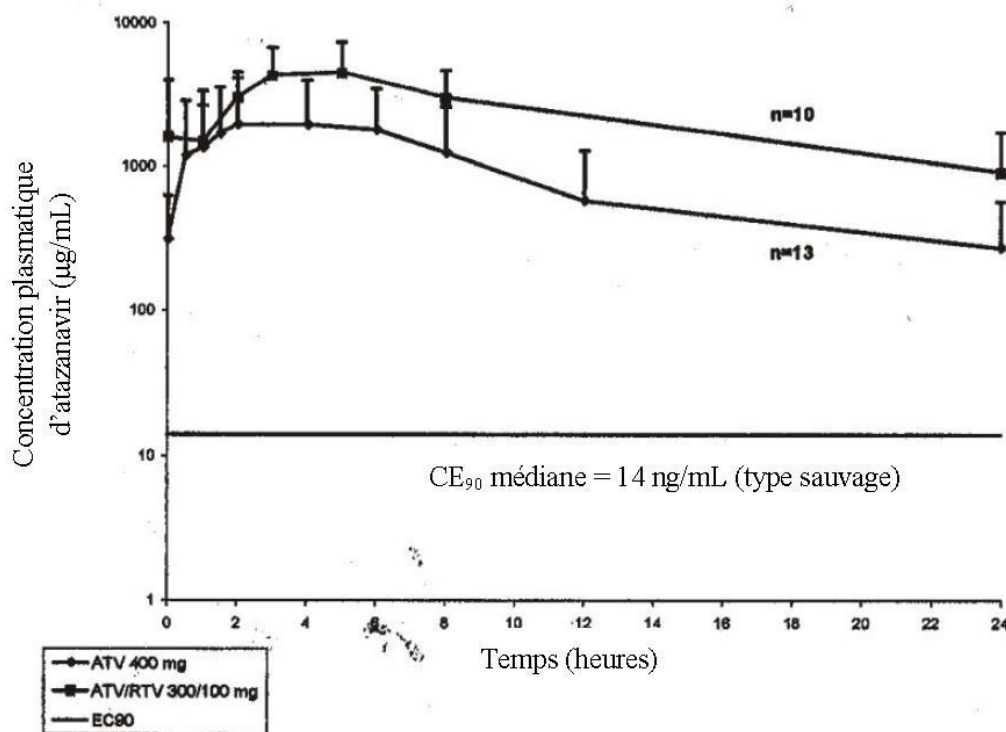
^b n = 12

Absorption

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.

La Figure 1 illustre la concentration plasmatique moyenne d'atazanavir (à l'état d'équilibre) le 29^e jour suivant l'administration de l'agent à raison de 400 mg, une fois par jour (sous forme de deux capsules de 200 mg) avec un repas léger, et de 300 mg (sous forme de deux capsules de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour, avec un repas léger, à des adultes infectés par le VIH.

Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes (ET) d'atazanavir à 400 mg (n = 13) et à 300 mg plus ritonavir (n = 10) à l'état d'équilibre chez des adultes infectés par le VIH



Effet des aliments

L'administration d'une dose unique de 400 mg d'atazanavir avec un repas léger (357 kcal, 8,2 g de graisses, 10,6 g de protéines) a entraîné une augmentation de 70 % de l'ASC et de 57 % de la C_{max} par rapport à l'état à jeun. L'administration d'une dose unique de 400 mg d'atazanavir avec un repas riche en graisses (721 kcal, 37,3 g de graisses, 29,4 g de protéines) a produit une augmentation moyenne de l'ASC de 35 %, sans modification de la C_{max} par rapport à l'état à jeun. L'administration de atazanavir avec un repas léger ou un repas riche en graisses fait diminuer le coefficient de variation de l'ASC et de la C_{max} de moitié environ comparativement à l'état à jeun. Par conséquent, la prise de atazanavir avec des aliments permet d'augmenter sa biodisponibilité et de réduire la variabilité pharmacocinétique.

L'administration concomitante de atazanavir et de ritonavir avec des aliments optimise la biodisponibilité de l'atazanavir. L'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg de atazanavir et de 100 mg de ritonavir avec un repas léger (336 kcal au total, 5,1 g de lipides, 9,3 g de protéines et 63,3 g de glucides) a entraîné une augmentation de 33 % de l'ASC et une augmentation de 40 % de la C_{max} et de la concentration d'atazanavir après 24 heures par rapport à l'état à jeun. L'administration concomitante avec un repas riche en graisses (951 kcal au total, 54,7 g de lipides, 35,9 g de protéines et 77,9 g de glucides) n'a pas modifié l'ASC de l'atazanavir par rapport à l'état à jeun et la C_{max} se situait à 11 % des valeurs mesurées à jeun. Suite à un repas riche en graisses, la concentration après 24 heures a augmenté d'environ 33 % en raison d'une absorption retardée; le T_{max} médian a augmenté de 2,0 à 5,0 heures. L'administration concomitante de atazanavir et de ritonavir avec un repas léger ou un repas riche en graisses a diminué le coefficient de variation de l'ASC et de la C_{max} d'environ 25 % par rapport à l'état à jeun.

Distribution

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 céphalo-rachidien et le sperme. Le rapport liquide céphalo-rachidien/plasma pour l'atazanavir (n = 4) allait de 0,0021 à 0,0226 et le rapport sperme/plasma (n = 5) entre 0,11 et 4,42.

Métabolisme

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*.

Élimination

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, 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 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.

Électrocardiogramme : effet sur les intervalles PR et QT

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 (+ / -ET) maximal au niveau de l'intervalle PR par rapport à la valeur précédant l'administration 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 ne se sont 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 sur l'intervalle QTc proportionnel à la concentration de l'atazanavir 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 a été 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.

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.

Enfants (de 6 à 18 ans)

Les données pharmacocinétiques provenant d'enfants recevant l'association atazanavir en capsules et ritonavir (doses calculées en fonction de la surface corporelle) sont présentées au tableau 17.

Tableau 17 : Pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'atazanavir associé au ritonavir chez des enfants (de 6 à 18 ans) infectés par le VIH, non à jeun

| | 205 mg/m ² d'atazanavir avec 100 mg/m ² de ritonavir, une fois par jour | |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| | Plage d'âge (années) | |
| | Au moins 6 à 13 (n = 17) | Au moins 13 à 18 (n = 10) |
| Dose (mg) | | |
| Médiane | 200 | 400 |
| [min.-max.] | [150-400] | [250-500] |
| C _{max} en ng/mL | | |
| Moyenne géométrique (CV %) | 4 451 (33) | 3 711 (46) |
| ASC en ng·h/mL | | |
| Moyenne géométrique (CV %) | 42 503 (36) | 44 970 (34) |
| C _{min} en ng/mL | | |
| Moyenne géométrique (CV %) | 535 (62) | 1 090 (60) |

Grossesse

Les données pharmacocinétiques provenant de femmes enceintes infectées par le VIH recevant l'association atazanavir en capsules et ritonavir sont présentées au tableau 18.

Tableau 18 : Pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'atazanavir associé au ritonavir chez des femmes enceintes infectées par le VIH, non à jeun

| Atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg | | | |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Paramètre pharmacocinétique | 2 ^e trimestre (n = 9) | 3 ^e trimestre (n = 20) | Post-partum ^a (n = 36) |
| C _{max} en ng/mL | 3 729,09 | 3 291,46 | 5 649,10 |
| Moyenne géométrique (CV %) | (39) | (48) | (31) |
| ASC en ng·h/mL | 34 399,1 | 34 251,5 | 60 532,7 |

| Atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg | | | |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Paramètre pharmacocinétique | 2^e trimestre (n = 9) | 3^e trimestre (n = 20) | Post-partum^a (n = 36) |
| Moyenne géométrique (CV %) | (37) | (43) | (33) |
| C _{min} en ng/mL ^b Moyenne géométrique (CV %) | 663,78 (36) | 668,48 (50) | 1 420,64 (47) |

^a Les concentrations maximales d'atazanavir et les ASC étaient approximativement de 26 à 40 % plus élevées durant la période post-partum (de 4 à 12 semaines) par rapport aux concentrations maximales et aux ASC traditionnellement observées chez les patientes non enceintes infectées par le VIH. Les concentrations plasmatiques minimales d'atazanavir étaient approximativement deux fois plus élevées durant la période post-partum par rapport aux concentrations minimales traditionnellement observées chez les patientes non enceintes infectées par le VIH.

^b La C_{min} est la concentration observée 24 heures après la dose.

Insuffisants rénaux

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 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'ATV ont été 42 %, 37 % et 54 % moins élevées, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Lorsque 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. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**)

Insuffisants hépatiques

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. Aucune étude n'a porté sur la pharmacocinétique de atazanavir en association avec le ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'atazanavir ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une

atteinte hépatique grave. L'atazanavir en association avec le ritonavir est déconseillé chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir **PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

MODE DE CONSERVATION ET STABILITÉ

Les capsules d'APO-ATAZANAVIR doivent être conservées à 15 °C à 30 °C sont permises. Protéger contre l'humidité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules APO-ATAZANAVIR (sulfate d'atazanavir) sont disponibles pour une administration par voie orale les atouts contenant du sulfate d'atazanavir équivalent à 150 mg, 200 mg ou 300 mg d'atazanavir et les ingrédients inactifs suivants: dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et glycolate d'amidon sodique. Les enveloppes de la capsule sont imprimées avec de l'encre comestible noire et contiennent les ingrédients inactifs suivants: FD & C Blue # 2 (pour toutes les forces), oxyde de fer noir (300 mg seulement), oxyde de fer rouge (300 mg seulement), gélatine et dioxyde de titane (pour toute résistance) et le laurylsulfate de sodium (300 mg seulement).

La composition complète de l'encre noire comestible (encre d'impression) est la suivante :

| Ingrédients | Pourcentage en poids |
|--------------------------|-----------------------------|
| Ammoniac concentré (NF) | 1 à 2 % |
| Gomme laque (NF) | 24 à 27 % |
| Hydroxyde de potassium | 0,05 à 0,1 % |
| Oxyde de fer noir (NF) | 24 à 28 % |
| Polyéthylèneglycol (USP) | 3 à 7 % |

APO-ATAZANAVIR est conditionné en bouteilles de PEHD contenant 30 capsules, 60 capsules [150 mg et 200 mg], 500 capsules et en plaquettes alvéolées contenant 60 (6 x 10) capsules [150 mg and 200 mg] et 30 (3 x 10) capsules [300 mg seulement].

Capsule de 150 mg

Capsule de gélatine dure avec coiffe bleue opaque et corps bleu poudre opaque, portant les inscriptions « APO » et « A150 » en noir.

Capsule de 200 mg

Capsule de gélatine dure avec coiffe et corps bleus opaques, portant les inscriptions « APO » et « A200 » en noir.

Capsule de 300 mg

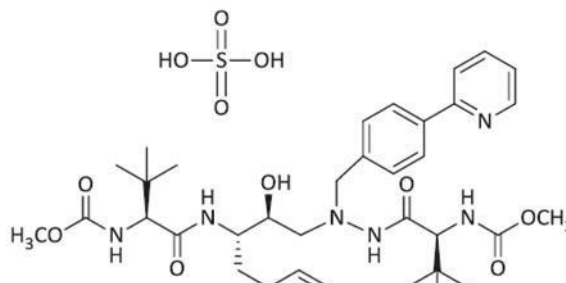
Capsule de gélatine dure avec coiffe rouge opaque et corps bleu opaque, portant les inscriptions « APO » et « A300 » en noir.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom propre : | Sulfate d'atazanavir |
| 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-acidepentaazatétradécane dioïque diméthyl ester, sulfate (1 :1) |
| Formule moléculaire : | $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$ |
| Formule développée : | |



| | |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Masse moléculaire : | 802,9 g/mol (sel de l'acide sulfurique) 704,9 g/mol (base libre) |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|

Propriétés physicochimiques

| | |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Description : | APO-ATAZANAVIR (sulfate d'atazanavir) est un inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1. Le sulfate d'atazanavir est une poudre de couleur blanche à jaune pâle. |
| Solubilité : | Il est très légèrement soluble dans l'eau (0.1mg / ml) |
| pH : | Le pH d'une solution saturée dans l'eau étant de 1,9 environ à 24 ± 3 °C. |

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée, à répartition aléatoire, à double insu, à deux traitements, à dose unique et en trois périodes (une période avec le produit testé et deux avec le produit de référence), a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun âgés de 20 à 44 ans (N = 51). La vitesse et le degré d'absorption de l'atazanavir ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à 300 mg) d'APO-ATAZANAVIR (atazanavir) en capsule à 300 mg (Apotex Inc.) et de Reyataz* (atazanavir) en capsule à 300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada). Les résultats observés chez 46 sujets sont résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE : DONNÉES SUR L'ATAZANAVIR

| Atazanavir (1 x 300 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'essai* | Substance de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % [#] |
| ASC _T (ng•h/mL) | 5 998,42 8 776,79 (77,6) | 6 461,76 8 901,15 (74,8) | 92,8 | 77,0- 111,9 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 6 117,18 8 936,50 (78,4) | 6 566,38 9 059,27 (75,4) | 93,2 | 77,4 – 112,1 |
| C _{max} (ng/mL) | 1 166,28 1 754,96 (69,5) | 1 291,82 1 835,25 (70,6) | 90,3 | 72,4- 112,5 |
| T _{max} [§] (h) | 1,59 (49,7) | 1,55 (48,7) | | |
| T _{1/2} [§] (h) | 6,20 (23,2) | 6,11 (22,5) | | |
| * APO-ATAZANAVIR (atazanavir) en capsules à 300 mg (Apotex Inc.). | | | | |
| † Reyataz* (atazanavir) en capsules à 300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) a été acheté au Canada. | | | | |
| § Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement. | | | | |
| [#] Les limites d'acceptation de la bioéquivalence ont été ajustées à l'intérieur du sujet Variabilité de référence pour l'ASC _I | | | | |

Patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral

Étude AI424-138 : étude de 96 semaines comparant l'efficacité antivirale et l'innocuité des associations atazanavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir, chacune en association avec une dose fixe de ténofovir DF et d'emtricitabine, chez des patients infectés par le VIH-1 et

n'ayant jamais été traités

L'étude AI424-138 est une étude de 96 semaines, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire dans laquelle on a comparé sulfate d'atazanavir (300 mg, une fois par jour) en association avec le ritonavir (100 mg, une fois par jour) et le lopinavir (400 mg, deux fois par jour) en association avec le ritonavir (100 mg, deux fois par jour), les deux traitements administrés en concomitance avec une dose fixe de ténofovir DF et d'emtricitabine (300 mg et 200 mg, une fois par jour), chez 883 patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. L'âge moyen des patients était de 36 ans (intervalle de 19 à 72 ans); 48 % d'entre eux étaient de race blanche, 18 %, de race noire, 9 %, d'origine asiatique, 24 %, d'origine hispanique/métisse/mixte, et 69 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre médian de cellules CD4+ dans le plasma était de 205 cellules/mm³ (intervalle de 2 à 810 cellules/mm³) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,94 log₁₀ copies/mL (intervalle de 2,60 à 5,88 log₁₀ copies/mL). La réponse au traitement et les résultats du traitement après 48 et 96 semaines sont présentés au Tableau 19.

Tableau 19 : Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 et 96 semaines (étude AI424-138)

| Résultat | Sulfate d'atazanavir 300 mg + ritonavir à 100 mg (QD) avec ténofovir DF/emtricitabine (QD) ^a (n = 440) | | Lopinavir à 400 mg + ritonavir à 100 mg (BID) avec ténofovir DF/emtricitabine (QD) ^a (n = 443) | |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| | 48 semaines | 96 semaines | 48 semaines | 96 semaines |
| Répondeurs ^b | 78 % ^c | 75 % ^d | 76 % ^c | 69% ^d |
| Échec de la réponse virologique ^e | 13 % | 9 % | 10 % | 11 % |
| Rebonds | 4 % | 7 % | 4 % | 9 % |
| Absence de suppression jusqu'à la 48 ^e ou 96 ^e semaine | 9 % | 2 % | 6 % | 1 % |
| Décès | 1 % | 1 % | < 1 % | < 1 % |
| Abandons en raison d'effets indésirables | 2 % | 3 % | 3 % | 5 % |
| Abandons pour d'autres motifs ^f | 6 % | 12 % | 9 % | 15 % |

^a Sous forme d'association à dose fixe : 300 mg de ténofovir DF et 200 mg d'emtricitabine, une fois par jour.

^b Patients ayant obtenu un taux confirmé d'ARN du VIH < 50 copies/mL à la 48^e semaine. Dosage ultrasensible Roche Amplicor®, version 1.5.

^c Analyse prédéfinie des patients retenus en début d'étude dans une cohorte dont la répartition aléatoire a été faite comme suit : ATV/RTV 78 % et LPV/RTV 76 % (estimation de la différence : 1,7 [intervalle de confiance à 95 % de -3,8 à 7,1]).

^d Analyse prédéfinie des patients retenus en début d'étude dans une cohorte dont la répartition aléatoire a été faite comme suit : ATV/RTV 74 % et LPV/RTV 68 % (estimation de la différence : 6,1 [intervalle de confiance à 95 % de 0,3 à 12,0]).

^e Cas de rebond viral et incapacité du traitement à procurer un taux confirmé d'ARN du VIH < 50 copies/mL jusqu'à la 48^e et la 96^e semaine.

^f Cas perdus de vue, abandons décidés par les patients, cas de non-observance du traitement, cas de non-

observance du protocole et abandons pour d'autres motifs.

La proportion de répondeurs parmi les patients qui présentaient une charge virale élevée au départ (soit un taux d'ARN du VIH $\geq 100\ 000$ copies/mL) était comparable dans les groupes sous sulfate d'atazanavir/ritonavir (164 patients sur 223, 74 % à la 48^e semaine et 165 patients sur 223, 74 % à la 96^e semaine) et sous lopinavir/ritonavir (161 patients sur 222, 73 % à la 48^e semaine et 149 patients sur 222, 67 % à la 96^e semaine). L'augmentation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs initiales a été de 191 cellules/mm³ à 48 semaines et de 261 cellules/mm³ à 96 semaines dans le groupe sous sulfate d'atazanavir/ritonavir et de 200 cellules/mm³ à 48 semaines et de 273 cellules/mm³ à 96 semaines dans celui sous lopinavir/ritonavir.

Étude AI424-034 : Comparaison de sulfate d'atazanavir, une fois par jour, à l'éfavirenz, une fois par jour, chacun en association avec une dose fixe de lamivudine et de zidovudine, administrée deux fois par jour

L'étude AI424-034 a été un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, visant à comparer sulfate d'atazanavir (400 mg, une fois par jour) (n = 405) à l'éfavirenz (600 mg, une fois par jour) (n = 405), chacun combiné à une dose fixe d'une association de lamivudine (3TC) (150 mg) et de zidovudine (ZDV) (300 mg), administrée deux fois par jour, chez 810 patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. L'âge moyen des patients était de 34 ans (intervalle : de 18 à 73); 36 % d'entre eux étaient d'origine hispanique, 33 %, de race blanche, et 65 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre moyen de cellules CD4 était de 321 cellules/mm³ (intervalle : de 64 à 1 424 cellules/mm³) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 de 4,8 log₁₀ copies/ml (intervalle de 2,2 à 5,9 log₁₀ copies/ml).

Le principal point d'aboutissement de cette étude était la proportion de patients traités chez lesquels on pouvait atteindre et maintenir un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/ml jusqu'à la 48^e semaine.

Après 48 semaines, la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH < 400 copies/ml était semblable dans le groupe sous sulfate d'atazanavir et dans celui sous éfavirenz (67 % et 63 %, respectivement). L'échec de la réponse virologique a été la raison la plus fréquente de l'échec thérapeutique dans les deux groupes (20 % et 19 %, respectivement). Le nombre de sujets sous l'un ou l'autre des traitements chez lesquels on n'a pas obtenu de suppression virale à la 48^e semaine était faible (7 % dans les deux cas); l'échec de la réponse virologique a été principalement attribuable à un rebond viral (13 % et 11 %, respectivement). La proportion d'abandons, en raison d'effets indésirables (EI) et pour d'autres motifs a été légèrement plus élevée dans le groupe sous éfavirenz que dans celui sous atazanavir (9 % vs 6 % dans le cas des abandons en raison d'EI et 9 % vs 7 %, dans celui des abandons pour d'autres motifs). La proportion de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml, parmi ceux qui recevaient sulfate d'atazanavir et ceux qui prenaient l'éfavirenz, a été, respectivement, de 31 % et de 36 %. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 par rapport aux valeurs initiales a été de 176 cellules/mm³ dans le groupe sous sulfate d'atazanavir et de 160 cellules/mm³ dans celui sous éfavirenz.

Tableau 20: Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines (étude AI424-034)

| Résultat | Sulfate d'atazanavir 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudined (n = 405) | Éfavirenz 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudined (n = 405) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Répondeurs selon l'analyse TRWPF ^a Seuil de quantification < 400 copies/ml (< 50 copies/ml) | 67 % (31 %) | 63 % (36 %) |
| Échec de la réponse virologique ^b | 20 % | 19 % |
| Rebonds | 13 % | 11 % |
| Absence de suppression jusqu'à la 48 ^e semaine | 7 % | 7 % |
| Décès ou évolution de la maladie | < 1 % | < 1 % |
| Abandons en raison d'effets indésirables | 6 % | 9 % |
| Abandons pour d'autres motifs ^c | 6 % | 9 % |

^a L'analyse TRWPF (réponse au traitement sans échec antérieur) définit comme répondeurs les patients chez lesquels on a obtenu et maintenu un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/ml (< 50 copies/ml) jusqu'à la 48^e semaine, sans période intercurrente de rebond de la réplication virale, de manifestations du sida de classe C des CDC ou d'interruption de traitement. ATV-EFV (IC à 95 %) : 3,8 (-2,8, 10,3); l'ATV est semblable à l'EFV, étant donné que la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est > - 12 %, le critère prédéfini de similarité. Dosage Roche Amplicor[®] HIV-1 Monitor^{MC}, version 1.0 ou 1.5 selon la région géographique.

^b Cas de rebond viral et incapacité du traitement à procurer un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/ml jusqu'à la 48^e semaine.

^c Cas perdus de vue, abandons décidés par les patients, cas de non-observance du traitement, cas de non-observance du protocole et abandons pour d'autres motifs.

^d Association à dose fixe : 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, deux fois par jour.

Étude AI424-008 : Comparaison entre sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, sulfate d'atazanavir à 600 mg, une fois par jour et le nelfinavir à 1 250 mg, deux fois par jour, chacun en association avec la stavudine et la lamivudine, deux fois par jour

L'étude AI424-008 était un essai multicentrique ouvert, en aveugle quant à la dose, et à répartition aléatoire, d'une durée de 48 semaines, visant à comparer sulfate d'atazanavir à deux doses différentes (400 mg et 600 mg, une fois par jour) (n = 181 et 195, respectivement) au nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) (n = 91), chacun étant administré en association avec la stavudine (40 mg) et la lamivudine (150 mg), deux fois par jour, à des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. L'âge moyen des patients était de 35 ans (intervalle de 18 à 69), 55 % d'entre eux étaient de race blanche et 63 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre moyen de cellules CD4 était de 295 cellules/mm³ (intervalle de 4 à 1 003 cellules/mm³) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1, était de 4,7 log₁₀ copies/ml (intervalle de 1,8 à 5,9 log₁₀ copies/ml).

Tableau 21: Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines (étude AI424-008)

| Résultat | Sulfate d'atazanavir 400 mg, QD, + lamivudine + stavudine (n = 181) | Nelfinavir 1 250 mg, BID, + lamivudine + stavudine (n = 91) |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Répondeurs selon l'analyse TRWPF ^a | 65 % (31 %) | 59 % (38 %) |
| Échec de la réponse virologique ^b | 23 % | 35 % |
| Rebonds | 11 % | 14 % |
| Absence de suppression jusqu'à la 48 ^e semaine | 12 % | 21 % |
| Décès ou évolution de la maladie | 2 % | - |
| Abandons en raison d'effets indésirables | 4 % | 3 % |
| Abandons pour d'autres motifs ^c | 4 % | 2 % |

^a L'analyse TRWPF (réponse au traitement sans échec antérieur) définit comme répondeurs les patients chez lesquels on a obtenu et maintenu un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/ml (< 50 copies/ml) jusqu'à la 48^e semaine sans période intercurrente de rebond de la réplication virale, de manifestations du sida de classe C des CDC ou d'interruption de traitement. Dosage Roche Amplicor[®] HIV-1 Monitor^{MC}, version 1.0 ou 1.5 selon la région géographique.

^b Cas de rebond viral et incapacité du traitement à procurer un taux confirmé d'ARN du VIH à < 400 copies/ml jusqu'à la 48^e semaine.

^c Cas perdus de vue, abandons décidés par les patients, cas de non-observance du traitement, cas de non-observance du protocole et abandons pour d'autres motifs.

Après 48 semaines, la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH < 400 (< 50) copies/ml était de 65 % (31 %) dans le groupe recevant 400 mg de sulfate d'atazanavir et de 59 % (38 %) dans celui qui recevait le nelfinavir. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 par rapport aux valeurs initiales a été de 234 cellules/mm³ dans le groupe recevant 400 mg de sulfate d'atazanavir et de 211 cellules/mm³ dans celui qui prenait le nelfinavir. Le nombre d'échecs de la réponse virologique était comparable pour tous les traitements et il était attribuable à un nombre approximativement égal de sujets n'ayant jamais obtenu de suppression virale (12 % sous 400 mg d'ATV, 13 % sous 600 mg d'ATV et 21 % sous NFV).

Patients adultes traités antérieurement par des antirétroviraux

Étude AI424-043 : Comparaison de sulfate d'atazanavir, une fois par jour, à l'association lopinavir-ritonavir, deux fois par jour, chacun de ces traitements combiné à deux nucléosides

L'étude AI424-043 est un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire, comparant sulfate d'atazanavir (400 mg, une fois par jour) à l'association lopinavir-ritonavir (respectivement, 400 mg et 100 mg, deux fois par jour), chacun de ces traitements combiné à deux INTI. L'étude porte sur 300 sujets randomisés qui avaient connu un échec de la réponse virologique à un seul traitement antérieur comportant un IP. La durée moyenne de

l'exposition antérieure à des antirétroviraux était de 141 semaines pour les IP, de 181 semaines pour les INTI et de 93 semaines pour les INNTI (14 % des patients avaient déjà été exposés à des INNTI). L'âge moyen était de 38 ans (intervalle de 20 à 65 ans); 51 % d'entre eux étaient d'origine hispanique, 42 %, de race blanche, et 79 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre moyen de cellules CD4 était de 323 cellules/mm³ (intervalle de 54 à 1 210 cellules/mm³) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,14 log₁₀ copies/ml (intervalle de 2,60 à 5,87 log₁₀ copies/ml). D'après les résultats de l'analyse à la 24^e semaine, on a offert aux patients du volet sous sulfate d'atazanavir un traitement de rechange après 24 semaines.

Les paramètres principaux de cette étude étaient la différence pondérée dans le temps entre le taux d'ARN du VIH à la 48^e semaine et la valeur initiale (efficacité) et la modification en pourcentage du taux de cholestérol LDL, à jeun, à la 48^e semaine par rapport à la valeur initiale (innocuité). À la 48^e semaine du traitement, 57 % des patients recevant sulfate d'atazanavir avaient obtenu une suppression virale > 1 log₁₀ (ou < 400 copies/ml) comparativement à 75 % de ceux qui recevaient le lopinavir et le ritonavir. Il y avait une plus grande proportion de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 400 copies/ml et < 50 copies/ml dans le groupe recevant le lopinavir et le ritonavir que dans le groupe sous sulfate d'atazanavir (67 % vs 45 % et 51 % vs 32 %).

D'après les résultats de cette étude, sulfate d'atazanavir sans ritonavir est inférieur au lopinavir/ritonavir chez les patients qui ont déjà suivi un traitement par un IP s'étant soldé par un échec virologique et est déconseillé chez de tels patients.

L'étude AI424-043 a également comparé les modifications des taux de cholestérol LDL par rapport aux valeurs initiales. Pendant 48 semaines, sulfate d'atazanavir a entraîné une baisse nettement plus importante des taux de cholestérol LDL à jeun (l'un des principaux points d'aboutissement), de cholestérol total et de triglycérides à jeun que l'association lopinavir-ritonavir, d'après les changements par rapport aux valeurs initiales. Pour ce qui est du taux de cholestérol HDL, on a noté une hausse modeste et comparable dans les deux groupes, entre le début de l'étude et la 48^e semaine. (Pour plus de détails, voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 10.**)

Patients adultes traités antérieurement par des antirétroviraux (traitement dit « de sauvetage »)

Étude AI424-045 : Comparaison des associations à base de sulfate d'atazanavir, une fois par jour, et de ritonavir, une fois par jour, de sulfate d'atazanavir, une fois par jour, et de saquinavir (capsules de gélatine molle), une fois par jour, et de lopinavir et de ritonavir, deux fois par jour, chacun de ces traitements combiné avec le ténofovir DF et un INTI

L'étude AI424-045 est un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire en cours, visant à comparer sulfate d'atazanavir (300 mg, une fois par jour) en association avec le ritonavir (100 mg, une fois par jour) et sulfate d'atazanavir (400 mg, une fois par jour) en association avec le saquinavir en capsules de gélatine molle (1 200 mg, une fois par jour) à l'association lopinavir + ritonavir (doses fixes de 400 et de 100 mg, deux fois par jour), les trois traitements administrés en concomitance avec le ténofovir DF et un INTI. Cette étude a été menée chez 358 sujets randomisés chez qui un traitement antirétroviral extrêmement actif comportant des IP, des INTI

et des INNTI s'était soldé par un échec de la réponse virologique. La durée moyenne de l'exposition aux antirétroviraux a été de 138 semaines dans le cas des IP, de 281 semaines dans le cas des INTI et de 85 semaines dans celui des INNTI. L'âge moyen était de 41 ans (intervalle de 24 à 74 ans); 60 % d'entre eux étaient de race blanche et 78 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre moyen de cellules CD4 était de 337 cellules/mm³ (intervalle de 14 à 1 543 cellules/mm³) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1, de 4,40 log₁₀ copies/ml (intervalle de 2,6 à 5,9 log₁₀ copies/ml). Le principal point d'aboutissement de cette étude a été la différence pondérée dans le temps entre le taux d'ARN du VIH à la 48^e semaine et la valeur initiale.

Les données d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir, mais sans le ténofovir DF, sont limitées.

La similarité (non-infériorité) de l'efficacité antivirale des associations ATV 300-RTV et LPV-RTV a été montrée pour le principal point d'aboutissement lié à l'efficacité à la 48^e semaine (la DPT, différence pondérée dans le temps, [IC à 97,5 %] ATV 300-RTV - LPV-RTV était de 0,13 [-0,12, 0,39]). Par contraste, l'efficacité antivirale de l'association ATV 400-SQV était plus faible que celle de l'association LPV-RTV (la DPT [IC à 97,5 %] ATV 400-SQV - LPV-RTV était de 0,33 [0,07, 0,60]). À la 48^e semaine, le taux d'ARN du VIH avait baissé en moyenne de 1,93 log₁₀ c/ml sous ATV 300-RTV et de 1,87 log₁₀ c/ml sous LPV-RTV par rapport à la valeur initiale.

Les analyses, qui comprenaient la proportion de sujets dont le taux d'ARN du VIH était < 400 c/ml, appuient la conclusion que les associations ATV 300-RTV et LPV-RTV sont comparables. Les taux de réponse à la 48^e semaine étaient comparables dans les groupes sous ATV 300-RTV et sous LPV-RTV. Selon la définition de l'analyse TRWPF, les taux de réponse étaient de 53 % sous ATV 300-RTV et de 54 % sous LPV-RTV.

Cependant, l'étude AI424-045 n'était pas suffisamment vaste pour confirmer de manière définitive l'équivalence de sulfate d'atazanavir /ritonavir et du lopinavir/ritonavir en ce qui a trait au point d'aboutissement secondaire, soit l'atteinte d'un taux d'ARN du VIH en deçà de la limite inférieure de détection.

Tableau 22: Résultats du traitement après 48 semaines - étude AI424-045 (patients traités antérieurement par des antirétroviraux)*^a

| Résultat | Sulfate d'atazanavir 300 mg, QD, + ritonavir 100 mg, QD, + ténofovir DF + INTI n = 120 | Lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID, + ténofovir DF + INTI n = 123 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Changement moyen du taux d'ARN du VIH par rapport à la valeur initiale (log ₁₀ copies/ml) ^{a,b,c} | - 1,93 | - 1,87 |

| Résultat | Sulfate d'atazanavir 300 mg, QD, + ritonavir 100 mg, QD, + ténofovir DF + INTI n = 120 | Lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID, + ténofovir DF + INTI n = 123 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Changement moyen du nombre de cellules CD4 par rapport à la valeur initiale (cellules/mm ³) ^d | 110 | 121 |
| Pourcentage de patients randomisés répondant au traitement Taux d'ARN du VIH < 400 copies/ml ^a | 53 % | 54 % |
| Taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml ^a | 36 % | 42 % |

* Les données d'essais cliniques contrôlés sur l'innocuité de sulfate d'atazanavir en association avec le ritonavir sans ténofovir DF sont limitées. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

^a Dosage Roche Amplicor[®] HIV-1 Monitor^{MC}, version 1.5.

^b Selon les données sur les patients pour lesquels on disposait des mesures du taux d'ARN du VIH au départ et à la 48^e semaine (sulfate d'atazanavir + ritonavir, n = 90; lopinavir + ritonavir, n = 99).

^c Principal point d'aboutissement d'efficacité principal défini dans le protocole.

^d Selon les données des patients pour lesquels existent des mesures du nombre de cellules CD4 au départ et à la 48^e semaine (sulfate d'atazanavir + ritonavir, n = 83; lopinavir + ritonavir, n = 94).

^e L'analyse TRWPF (réponse au traitement sans échec antérieur) définit comme répondeurs les patients chez lesquels on a obtenu et maintenu un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/ml (< 50 copies/ml) jusqu'à la 48^e semaine, sans période intercurrente de rebond de la réplication virale, de manifestations du sida de classe C des CDC ou d'interruption de traitement.

Enfants

L'évaluation de la pharmacocinétique, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'efficacité de sulfate d'atazanavir s'appuie sur des données provenant de l'étude clinique multicentrique ouverte PACTG 1020A menée auprès de patients âgés de 3 mois à 21 ans. Dans cette étude, 182 patients (83 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviral et 99 patients ayant déjà reçu un antirétroviral) ont reçu sulfate d'atazanavir une fois par jour, avec ou sans ritonavir, en association avec deux INTI.

On a évalué 99 patients (de 6 ans à moins de 18 ans) ayant reçu sulfate d'atazanavir en capsules, avec ou sans ritonavir. Dans cette cohorte, la proportion globale de patients présentant moins de 400 copies/mL d'ARN du VIH à la 24^e semaine était de 68 % (28/41) chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviral et de 33 % (19/58) chez les patients ayant déjà reçu un antirétroviral. La proportion globale de patients présentant moins de 50 copies/mL d'ARN du VIH à la 24^e semaine était de 59 % (24/41) chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviral et de 24 %

(14/58) chez les patients ayant déjà reçu un antirétroviral. L'augmentation médiane du nombre absolu de CD4 à la 20^e semaine par rapport aux valeurs initiales était de 171 cellules/mm³ chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviral et de 116 cellules/mm³ chez les patients ayant déjà reçu un antirétroviral. L'efficacité de sulfate d'atazanavir chez les enfants n'a pas encore été établie au-delà de 24 semaines.

Femmes enceintes

Au cours de l'étude AI424-182, on a administré l'association sulfate d'atazanavir /ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) en concomitance avec l'association zidovudine/lamivudine à 41 femmes enceintes au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Parmi les 39 femmes qui ont terminé l'étude, 38 avaient un taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL au moment de l'accouchement. Six des 20 femmes (30 %) traitées par sulfate d'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que 13 des 21 femmes (62 %) traitées par sulfate d'atazanavir à 400 mg et le ritonavir à 100 mg ont présenté une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4.

Quarante nourrissons ont obtenu des résultats négatifs au dosage de l'ADN du VIH-1 à la naissance et/ou durant les six mois suivants. Les 40 enfants ont reçu un traitement antirétroviral prophylactique contenant de la zidovudine. Trois des 20 nourrissons (15 %) nés de femmes traitées par sulfate d'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que quatre des 20 nourrissons (20 %) nés de femmes traitées par sulfate d'atazanavir à 400 mg et le ritonavir à 100 mg ont présenté une bilirubinémie de grade 3 ou 4. On n'a observé aucun signe d'ictère pathologique. On a administré une photothérapie à six des 40 nourrissons pendant un maximum de quatre jours.

Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** : Adaptations posologiques, Femmes enceintes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Électrocardiogramme : effet sur les intervalles PR et QT

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 (+ / -ET) maximal au niveau de l'intervalle PR par rapport à la valeur précédant l'administration 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 ne se sont 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 sur l'intervalle QTc proportionnel à la

concentration de l'atazanavir 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 a été 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.

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 K_i étant de 2,35 μM (isoforme CYP3A4) et de 1,9 μM . L'atazanavir ne doit pas être administré en même temps que des médicaments ayant un indice thérapeutique étroit et qui sont des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On s'attend à ce que les médicaments qui déclenchent l'activité du CYP3A4 augmentent l'élimination de l'atazanavir, entraînant une baisse de ses concentrations plasmatiques. L'administration concomitante d'atazanavir et d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A4 pourrait élever les concentrations plasmatiques d'atazanavir.

On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique entre l'atazanavir et les substrats du CYP2C19, du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP2B6, du CYP2A6, du CYP1A2 et du CYP2E1. L'atazanavir est un faible inhibiteur du CYP2C8. La prudence est de mise lorsque l'on administre APO-ATAZANAVIR sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, repaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association sulfate d'atazanavir /ritonavir et de substrats du CYP2C8.

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. Dans une étude menée sur plusieurs doses, l'atazanavir a entraîné la baisse du rapport entre les taux urinaires de 6β -OH cortisol et de cortisol endogènes par rapport aux valeurs initiales, ce qui indique que la production du CYP3A4 n'avait pas été induite.

Des études ont été effectuées sur les interactions médicamenteuses entre l'atazanavir et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance, ainsi qu'entre l'atazanavir et certains médicaments couramment utilisés comme indicateurs d'interactions pharmacocinétiques.

Les effets des médicaments administrés en concomitance, sur l'ASC, la C_{max} et la C_{min} de l'atazanavir sont résumés au Tableau 23.

Tableau 23: 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) |
| didanosine (ddI) (capsules à granules entérosolubles) ^b | 400 mg, j 8 (avec des aliments) 400 mg, j 19 (avec des aliments) | 400 mg, 1 f.p.j., j 2-8 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 9-19 | 34 31 | 1,03 (0,93, 1,14) 1,04 (1,01, 1,07) | 0,99 (0,91, 1,08) 1,00 (0,96, 1,03) | 0,98 (0,89, 1,08) 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) |

| | | | | | | |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------|----------------------|----------------------|
| éfavirenz et ritonavir | éfavirenz 600 mg, 1 f.p.j., 2 h après sulfate d'atazanavir et ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., en même temps que sulfate d'atazanavir, j 7-20 | 400 mg, 1 f.p.j., j 1-6 puis 300 mg, 1 f.p.j., j 7-20 | 13 | 1,14 (0,83, 1,58) | 1,39 (1,02, 1,88) | 1,48 (1,24, 1,76) |
| éfavirenz et ritonavir | 600 mg 1 f.p.j., jours 11-24 (après-midi) | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 1-10 (après-midi), puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 11-24 (après-midi) (en même temps que l'éfavirenz) | 14 | 1,17 (1,08, 1,27) | 1,00 (0,91, 1,10) | 0,58 (0,49, 0,63) |
| 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., jours 11 à 17 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. / ténofovir DF 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 DF 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) |

| | | | | | | |
|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | 40 mg 1 f.p.j. (soir), jours 18 à 24 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. / tenofovir DF 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 DF 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., jours 18 à 24 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. / ténofovir DF 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 DF 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 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., jours 11 à 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) |
| névirapine ^{fg} | 200 mg 2 f.p.j., jours 1-23 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg | 23, 22h | 0,72 (0,60, | 0,58 (0,48, | 0,28 (0,20, |

| 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} |
| | | 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 | | 0,86) 1,02 (0,85, 1,24) | 0,71) 0,81 (0,65, 1,02) | 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., jours 17 à 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) |
| | 20 mg 1 f.p.j., jours 17 à 23 (matin) | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 7 à 16 (matin), puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 17 à 23 (matin)q,r | 14 | 0,69 (0,58, 0,83) | 0,70 (0,57, 0,86) | 0,69 (0,54, 0,88) |
| 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 DF ^k | 300 mg, 1 f.p.j., avec | 400 mg, 1 f.p.j., avec des aliments | 34 | 0,79 (0,73, | 0,75 (0,70, | 0,60 (0,52, |

| 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} |
| | des aliments j 9-16 | j 1-16 | | 0,86) | 0,81) | 0,68) |
| ténofovir DF ^k et ritonavir | ténofovir DF 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 1 (0,50, 1,05) | 0,75 1 (0,58, 0,97) | 0,77 1 (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 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) |
| 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, 0,87) |

f.p.j. = fois par jour

^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 sulfate d'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 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} sulfate d'atazanavir similaire à celle obtenue lors de l'administration en monothérapie de sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, alors que les valeurs de l'ASC et de la C_{min} ont été de 1,79 et de 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, deux heures avant sulfate d'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 sulfate d'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 c).
- ^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 sulfate d'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 (10 %) et de la C_{min} (2,4 fois) ainsi qu'une diminution de la C_{max} (29 %) par rapport à la dose de 400 mg de sulfate d'atazanavir administrée une fois par jour sans oméprazole (jours 1 à 6 de l'étude).
- ^q L'oméprazole à 20 mg a été administré 30 minutes avant un repas léger le matin et l'association de sulfate d'atazanavir à 400 mg et de ritonavir à 100 mg une fois par jour a été administrée après un repas léger, 1 heure après l'oméprazole. Les effets sur les concentrations d'atazanavir ont été similaires lorsque la prise de l'association atazanavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg a été espacée de la dose d'oméprazole à 20 mg d'un intervalle de 12 heures.
- ^r L'association sulfate d'atazanavir à 400 mg et ritonavir à 100 mg une fois par jour administrée en concomitance avec la dose de 20 mg d'oméprazole une fois par jour a entraîné une augmentation de la moyenne géométrique de l'ASC (32 %) et de la C_{min} (3,3 fois) ainsi qu'une diminution de la C_{max} (26 %) par rapport à la dose de 400 mg de sulfate 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 24.

Table 24: 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., jours 1 à 20 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 11 à 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) |
| buprenorphine | 16 mg, 1 f.p.j. naloxone 4 mg 1 f.p.j. | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. x 5 jours | 10 | buprenorph ine : 1,37 norbupreno rphine : 16,1 | buprenorphine : 1,67 norbuprenorphi ne : 2,05 | buprenorph ine : 1,69 norbupreno rphine : 2,01 |
| | une dose d'entretien stable de naloxone par jour | 400 mg 1 f.p.j. x 5 jours | 10 | buprenorph ine : 1,64 norbupreno rphine : 1,36 | buprenorphine : 1,93 norbuprenorphi ne : 1,76 | buprenorph ine : 1,99 norbupreno rphine : 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) OHclarithr omycine : 0,28 (0,24, 0,33) | 1,94 (1,75, 2,16) OHclarithromy cine : 0,30 (0,26, 0,34) | 2,60 (2,35, 2,88) OHclarithro mycine : 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) |
| | 400 mg j 1 (à jeun), j 19 (avec des aliments) | 300 mg, 1 f.p.j. /ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 9-19 | 31 | 0,62 (0,52, 0,74) | 0,66 (0,59, 0,73) | 1,25 (0,92, 1,69) |
| 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) désacétyldi ltiazem : 2,72 (2,44, 3,03) | 2,25 (2,09 – 2,16) désacétyldiltiaz em : 2,65 (2,45, 2,87) | 2,42 (2,14, 2,73) désacétyldil tiazem : 2,21 (2,02, 2,42) |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| éthinyloestradiol 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 | éthinyloestradiol : 1,15 (0,99, 1,32) noréthindrone : 1,67 (1,42, 1,96) | éthinyloestradiol : 1,48 (1,31, 1,68) noréthindrone : 2,10 (1,68, 2,62) | éthinyloestradiol : 1,91 (1,57, 2,33) noréthindrone : 3,62 (2,57, 5,09) |
| Éthinyloestradiol et norgestimate ^d | Tri-Cyclen [®] 1 f.p.j., jours 1-28, puis Tri-Cyclen [®] LO 1 f.p.j., jours 29- 42 ^e | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 29-42 | 13 | éthinyloestradiol : 0,84 (0,74, 0,95) 17-déacétyl norgestimate : 1,68 (1,51, 1,88) | éthinyloestradiol : 0,81 (0,75, 0,87) 17-déacétyl norgestimate f : 1,85 (1,67, 2,05) | éthinyloestradiol : 0,63 (0,55, 0,71) 17-déacétyl norgestimate ef : 2,02 (1,77, 2,31) |
| fluconazole | 200 mg 1 f.p.j., jours 1 à 20 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 11 à 20 | 30 | 1,05 (0,99, 1,10) | 1,08 (1,02, 1,15) | 1,07 (1,00, 1,15) |
| glécaprévir/ pibrentasvir | 300 mg de glécaprévir | 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j. | 12 | ≥ 4,06 ^g (3,15, 5,23) | ≥ 6,53 ^g (5,24, 8,14) | ≥ 14,3 ^g (9,85, 20,7) |
| | 120 mg de pibrentasvir | 300 mg 1 f.p.j./ritonavir 100 mg 1 f.p.j. | 12 | ≥ 1,29 ^g (1,15, 1,45) | ≥ 1,64 ^g (5,24, 8,14) | ≥ 2,29 ^g (1,95, 2,68) |
| méthadone | dose d'entretien stable, j 1-15 | 400 mg, 1 f.p.j., j 2-15 | 16 | (R)- méthadone _h 0,91 (0,84, 1,0) total : 0,85 (0,78, 0,93) | (R)- méthadone ^h 1,03 (0,95, 1,10) total : 0,94 (0,87, 1,02) | (R)- méthadone _h 1,11 (1,02, 1,20) total : 1,02 (0,93, 1,12) |
| névirapine ^{hi} | 200 mg 2 f.p.j., jours 1-23 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 4-13, puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 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) | n.d. |

| | | | | | | |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 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 11-20 | 3 | 1,18 (0,94, 1,48) 25-O-déacétylrifabutine : 8,20 (5,90, 11,40) | 2,10 (1,57, 2,79) 25-O-déacétylrifabutine : 22,01 (15,97, 30,34) | 3,43 (1,98, 5,96) 25-O-déacétylrifabutine : 75,6 (30,1, 190,0) |
| | 150 mg 2 f.p.j., jours 1-15 | 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 1-17 | 7 | 2,491 (2,03, 3,06) 25-O-desacetylrifabutin : 7,77 (6,13, 9,83) | 1,481 (1,19, 1,84) 25-O-desacetylrifabutin : 10,90 (8,14, 14,61) | 1,401 (1,05, 1,87) 25-O-desacetylrifabutin : 11,45 (8,15, 16,10) |
| rosiglitazone ^m | dose unique de 4 mg, jours 1, 7, 17 | 400 mg 1 f.p.j., jours 2-7, puis 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 8-17 | 14 | 1,08 (1,03, 1,13) 0,97 (0,91, 1,04) | 1,35 (1,26, 1,44) 0,83 (0,77, 0,89) | N.D. N.D. |
| 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) |
| sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprévir | 400 mg de sofosbuvir, dose unique | 300 mg/100 mg de ritonavir, dose unique | 15 | 1,29 (1,09, 1,52) métabolite du sofosbuvir GS-331007 1,05 (0,99, 1,12) | 1,40 (1,25, 1,57) métabolite du sofosbuvir GS-331007 1,25 (1,16, 1,36) | N.D. |
| | 100 mg de velpatasvir, dose unique | 300 mg/100 mg de ritonavir, dose unique | 15 | 1,29 (1,07, 1,56) | 1,93 (1,58, 2,36) | N.D. |
| | 100 mg de voxilaprévir, dose unique | 300 mg/100 mg de ritonavir, dose unique | 15 | 4,42 (3,65, 5,35) | 4,31 (3,76, 4,93) | N.D. |
| ténofovir DF ⁿ | 300 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 9-16 et d 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) |
| | 300 mg, 1 f.p.j., j 1-7 (après-midi) j 25-34 (après-midi) ⁿ | 300 mg, 1 f.p.j. /ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 25-34 (matin) ^o | 12 | 1,34 (1,20, 1,51) | 1,37 (1,30, 1,45) | 1,29 (1,21, 1,36) |

| | | | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| voriconazole (Sujets porteurs d'au moins un allèle CYP2C19 fonctionnel) | 200 mg 2 f.p.j, j 2-3, 22-30; 400 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 glycuroconj uguée : 0,95 (0,88, 1,02) | lamivudine : 1,03 (0,98, 1,08) zidovudine : 1,05 (0,96, 1,14) zidovudine glycuroconjugu ée : 1,00 (0,97, 1,03) | lamivudine : 1,12 (1,04, 1,21) zidovudine : 0,69 (0,57, 0,84) zidovudine glycuroconj uguée : 0,82 (0,62, 1,08) |

f.p.j. = fois par jour

^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 sulfate d'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. L'effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de glécaprévir et de pibrentasvir est signalé.

^h. La (R)-méthadone est l'isomère actif de la méthadone.

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

^j. Les sujets ont été traités par la névirapine avant leur admission à l'étude.

^k. L'oméprazole a été utilisé comme détecteur métabolique du CYP2C19. L'oméprazole a été administré deux heures après sulfate d'atazanavir, le septième jour; le 20^e jour, il a été administré seul, deux heures après un repas léger.

^l. Pas à la dose thérapeutique recommandée d'atazanavir.

^m. 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).

ⁿ. La rosiglitazone a été utilisée comme substrat sonde du CYP2C8.

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

^p. L'administration du ténofovir et de sulfate d'atazanavir a été temporairement espacée de 12 heures.

N.D. = non disponible

MICROBIOLOGIE

Activité antivirale *in vitro*

L'atazanavir affiche une activité anti-VIH-1 à une concentration efficace à 50 % (CE₅₀) moyenne de 2 à 5 nM en l'absence de sérum humain contre différents isolats de laboratoire et cliniques multipliés 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 DF, 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.

Résistance

Études cliniques portant sur des patients n'ayant jamais été traités recevant sulfate d'atazanavir à 400 mg sans Ritonavir : Une mutation 150L est apparue dans des isolats cliniques résistants à l'ATV et provenant de patients n'ayant jamais été traités qui ont connu un échec virologique (après un traitement par l'ATV d'une durée moyenne de 50 semaines). Cette mutation s'accompagnait souvent d'une mutation A71V. Chez les patients n'ayant jamais été traités, les isolats viraux contenant la mutation 150L démontraient une résistance phénotypique à l'ATV, mais avaient conservé leur sensibilité *in vitro* à d'autres IP (amprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir). Cependant, il n'existe aucune donnée clinique démontrant les effets de la mutation 150L sur l'efficacité des IP administrés subséquentement.

Études cliniques portant sur des patients jamais traités recevant sulfate d'atazanavir à 300 mg en association avec le ritonavir à 100 mg : Dans l'étude de phase III AI424-138, une analyse per protocole génotypique et phénotypique a été réalisée sur des échantillons provenant de patients traités 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 en 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 L10V et V11I en plus de substitutions initiales entraînant une résistance aux IP en V32IM I54I/V, V82A, L90M, L10I, A71I, G73S et en L89V. Six isolats provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique ont présenté une résistance au lopinavir (variation : > 10 fois) ou des substitutions majeures liées à une résistance aux IP en cours de traitement. Dans le groupe sous lopinavir/ritonavir, une résistance à l'emtricitabine est apparue dans trois des isolats obtenus de patients ayant connu un échec, à la suite d'une substitution M184V.

Études cliniques portant sur des patients traités antérieurement : Par contre, 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 DF 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 aux 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 150L. On a noté la présence de la mutation 150L 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.

Études cliniques portant sur des patients jamais traités : *Comparaison entre sulfate d'atazanavir renforcé par le ritonavir et sulfate d'atazanavir non renforcé* : Dans l'étude AI424-089, on a comparé sulfate d'atazanavir à 300 mg, une fois par jour, associé au ritonavir à 100 mg, à sulfate d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, administrés en association avec la lamivudine et la stavudine à libération prolongée chez des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur, infectés par le VIH. Le Tableau 25 présente un résumé du nombre d'échecs de la réponse virologique et d'isolats provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique avec une résistance à l'atazanavir pour chaque groupe.

Tableau 25 : Résumé des échecs de la réponse virologique à la 96^e semaine de l'étude AI424-089 : Comparaison entre sulfate d'atazanavir renforcé par le ritonavir et sulfate d'atazanavir non renforcé : patients répartis aléatoirement

| | sulfate d'atazanavir à 300 mg + ritonavir à 100 mg (n = 95) | sulfate d'atazanavir à 400 mg (n = 105) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Échec de la réponse virologique (≥ 50 copies/mL) à la 96 ^e semaine | 15 (16 %) | 34 (32 %) |
| Échec de la réponse virologique avec données génotypiques et phénotypiques | 5 | 17 |
| Isolats associés à un échec de la réponse virologique avec résistance à l'atazanavir à la 96 ^e semaine | 0/5 (0 %) ^b | 4/17 (24 %) ^b |
| Isolats associés à un échec de la réponse virologique avec apparition d'une substitution I50L à la 96 ^e semaine ^c | 0/5 (0 %) ^b | 2/17 (12 %) ^b |
| Isolats associés à un échec de la réponse virologique avec résistance à la lamivudine à la 96 ^e semaine | 2/5 (40 %) ^b | 11/17 (65 %) ^b |

^a Les cas d'échec de la réponse virologique comprenaient les patients n'ayant jamais obtenu de suppression virologique jusqu'à la 96^e semaine et faisant toujours partie de l'étude à la 96^e semaine, ceux qui avaient connu un rebond virologique et ceux qui avaient abandonné le traitement en raison d'une réponse insuffisante sur le plan de la charge virale.

^b Pourcentage d'isolats provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique, pour lesquels on détenait des données génotypiques et phénotypiques.

^c Regroupement de substitutions I50I/L apparues chez deux autres patients traités par l'atazanavir à 400 mg. Aucun des isolats ne présentait une résistance phénotypique à l'atazanavir.

Résistance Croisée

Le tableau 26 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 ont 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 26 : Taux de réponse de l'ARN du VIH en fonction du nombre et du type de mutations entraînant une résistance aux IP présentes avant le traitement 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 27). 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 sulfate d'atazanavir.

Tableau 27 : 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 <i>in vitro</i> , 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

La toxicité d'une dose unique d'atazanavir, administrée 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 la 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 les 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 et à long terme

Des études sur la toxicité 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 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

In vitro, l'atazanavir a entraîné une augmentation minimale de la durée du potentiel d'action d'une fibre de Purkinje de lapin, une faible inhibition des courants sodium et potassium IKr (encodés par HERG) ainsi que du courant IKs (CI₅₀ > 30 µM), et une inhibition modérée du courant calcium (CI₅₀ = 10,4 µM). 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.

Reproduction et tératologie

Lors d'une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, l'atazanavir a modifié le cycle oestral 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.

Carcinogénèse et mutagenèse

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 qui ont 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).

RÉFÉRENCES

1. Bartlett JA, Benoit SL, Johnson VA, et al. Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125 :161-172.
2. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, et al. How Often is Medication Taken as Prescribed? A Novel Assessment Technique. *JAMA* 1989; 261 :3273-3277.
3. Eldred LJ, Wu AW, Chaisson RE, Moore RD. Adherence to Antiretroviral and Pneumocystis Prophylaxis in HIV Disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1998, 18 :117-125.
4. Gulick RM, Mellors JW, Havfir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1997; 337 :734-739.
5. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogs plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic milliliter or less. *N Engl J Med.* 1997;337 :725-733.
6. Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC, Greenberg AE, Janssen RS, the HIV Outpatient Study (HOPS) investigators. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *The Lancet*, Vol. 360, 30 novembre 2002.
7. Holtzer CD, Roland M. The Use of Combination Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother* 1999; 33 :198-209.
8. Panel On Clinical Practices for the Treatment of HIV Infection Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, 13 août 2001.
9. Raffi F, Reliquet V, Auger S, et al. Efficacy and safety of stavudine and didanosine combination therapy in antiretroviral-experienced patients. *AIDS.* 1998; 12 :1999-2005.
10. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 1999;180 :659-665.
11. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection : Recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *JAIDS* 31 : 257-275, 2002.
12. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, ATP III). *JAMA*, 2001, 285 :2486.

13. Sanne I et al. Results of a Phase 2 Clinical Trial at 48 Weeks (AI424-007) : A Dose-Ranging, Safety, and Efficacy Comparative Trial of Atazanavir at Three Doses in Combination with Didanosine and Stavudine in Antiretroviral-Naive Subjects. JAIDS 2003; 32(1) : 18-29.
14. Johnson M et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. AIDS 2005, 19:685-694.
15. Monographie de produit : ^PREYATAZ capsules à 150, 200 et 300 mg, Bristol-Myers Squibb Canada. Date de révision : 28 avril 2020 (numéro de contrôle : 236039).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

Pr **APO-ATAZANAVIR**

Capsules d'atazanavir

Norme Apotex

150 mg, 200 mg et 300 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la commercialisation au Canada d'APO-ATAZANAVIR et s'adresse tout particulièrement aux patients. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-ATAZANAVIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

AVERTISSEMENT : Renseignez-vous sur les médicaments qui ne doivent PAS être pris avec APO-ATAZANAVIR.

Raisons d'utiliser ce médicament :

APO-ATAZANAVIR est un médicament vendu sur ordonnance, utilisé en association avec des agents antirétroviraux dans le traitement des patients infectés par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), le virus responsable du sida. L'infection par le VIH détruit les cellules CD4 (lymphocytes T), des cellules importantes pour le système immunitaire, qui aide à combattre les infections. Une fois qu'un grand nombre de lymphocytes T sont détruits, l'infection évolue vers le sida. APO-ATAZANAVIR aide à inhiber la protéase du VIH, une enzyme dont le virus a besoin pour se multiplier. APO-ATAZANAVIR peut abaisser la quantité de VIH dans votre sang, aider votre organisme à conserver sa réserve de cellules CD4 (lymphocytes T) et réduire le risque de mort et de maladies associées au VIH.

Effets de ce médicament :

APO-ATAZANAVIR appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase, qui combattent l'infection par le VIH en inhibant une enzyme, la protéase, dont le virus a besoin pour se multiplier. Les inhibiteurs de la protéase agissent de deux façons : ils réduisent la quantité de virus du VIH dans l'organisme et favorisent l'augmentation du nombre de cellules CD4 qui combattent l'infection.

Votre médecin vous a prescrit APO-ATAZANAVIR parce que vous êtes infecté par

le VIH, le virus qui cause le sida. APO-ATAZANAVIR aide à réduire la quantité de VIH dans votre organisme et, par conséquent, à diminuer le risque de maladies associées à l'infection par le VIH.

APO-ATAZANAVIR est prescrit en association avec d'autres antiviraux qui combattent également l'infection par le VIH. Votre médecin déterminera quelle association de ces médicaments vous convient le mieux.

Vous devez savoir qu'APO-ATAZANAVIR ne guérit pas l'infection par le VIH; il est possible que vous continuiez à souffrir d'infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Par conséquent, vous devez continuer d'être suivi par un médecin tout au long de votre traitement par APO-ATAZANAVIR.

Le traitement par APO-ATAZANAVIR ne réduit pas le risque de transmission du VIH par contact sexuel ou par contact avec du sang contaminé. Il est important de continuer à avoir des rapports sexuels sans risque et de ne pas échanger d'aiguilles.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- APO-ATAZANAVIR, administré en concomitance avec le ritonavir et l'un des anticoagulants suivants : rivaroxaban (XARELTO*) ou apixaban (ELIQUIS®).
- Si vous savez que vous êtes allergique à l'atazanavir ou à l'un des autres ingrédients d'APO-ATAZANAVIR (voir la section « Principaux ingrédients non médicinaux »).
- Si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une grave maladie du foie.
- Si vous prenez de la rifampicine (RIFANDIN*, RIFATER*, ou ROFACT*), du triazolam ou des alcaloïdes de l'ergot (p. ex., dihydroergotamine, MIGRANAL NS*), de l'irinotécan (CAMPTOSAR*), de la lovastatine (MEVACOR*), de la simvastatine (ZOCOR*), lurasidone (LATUDA*) with ritonavir (NORVIR*), du pimozide (ORAP*), de l'indinavir (CRIXIVAN*), elbasvir/grazoprevir (ZEPATIER*), du glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET*), de la quinidine (BIQUIN*) et du vardénafil (LEVITRA*) lorsqu'utilisé pour le traitement de dysfonction érectile.
- Si vous recevez VOSEVI* (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) pour le traitement de l'infection par le VHC; l'utilisation de cette association n'est pas recommandée avec APO-ATAZANAVIR.
- Si vous prenez des produits médicinaux

renfermant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), puisqu'ils risquent d'entraîner une baisse de l'efficacité d'APO-ATAZANAVIR et l'apparition d'une résistance à cet agent.

- VFEND* (voriconazole), utilisé pour traiter les infections fongiques, n'est pas recommandé avec APO-ATAZANAVIR.
- Si vous prenez VIRAMUNE* (névirapine, utilisée dans le traitement de l'infection par le VIH).
- Si vous prenez XATRAL* (alfuzosine, utilisée pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate).
- Si vous prenez REVATIO* (sildénafil, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire).

Ingrédient médicamenteux :

Chaque capsule contient une quantité de sulfate d'atazanavir correspondant à 150, à 200 mg ou à 300 mg sous forme d'atazanavir libre.

Principaux Ingrédients non médicinaux :

le dioxyde de silicium colloïdal, le monohydrate de lactose, le stéarate de magnésium et le glycolate d'amidon sodique.

Les enveloppes de la capsule contiennent de l'encre noire comestible, FD & C Blue # 2 (pour toutes les forces), de l'oxyde de fer noir (300 mg seulement), de l'oxyde de fer rouge (300 mg seulement), de la gélatine et du dioxyde de titane (pour toutes les forces) et le laurylsulfate de sodium 300 mg seulement).

Impression L'encre contient de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol, de la gomme laque et une solution d'ammoniaque forte

Présentation :

Capsule à prendre par la bouche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre APO-ATAZANAVIR:

- Si vous souffrez d'une maladie du foie, parce qu'il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose d'APO-ATAZANAVIR.
- Si vous faites de l'intolérance au lactose, parce que les capsules d'APO-ATAZANAVIR en contiennent une petite quantité. Ces faibles

quantités sont peu susceptibles de provoquer des symptômes d'intolérance.

- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez.
- Si vous souffrez d'un problème cardiaque.

Discutez de l'emploi d'APO-ATAZANAVIR avec votre médecin parce que certaines maladies peuvent exiger une attention particulière chez les patients qui prennent ce médicament. Plus précisément parce que:

- On a signalé des cas de modification des battements du cœur (changements du rythme cardiaque). Contactez votre soignant si vous souffrez d'étourdissements ou de vertiges. Ces symptômes pourraient indiquer un problème cardiaque.
- Si vous souffrez d'hémophilie de type A ou B vous êtes exposé à un risque de saignements accrus.
- On a signalé des cas d'augmentation du taux de glucose dans le sang et d'apparition ou d'aggravation du diabète sucré pendant un traitement par des inhibiteurs de la protéase.
- On a observé des modifications au niveau de la répartition des graisses corporelles chez certains patients suivant une thérapie antirétrovirale. Il peut s'agir d'une augmentation de la quantité de graisses dans le haut du dos, le cou et les seins ainsi qu'autour du tronc. Une perte de graisses au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. La cause et les conséquences à long terme de ces changements sur la santé ne sont pas connues à l'heure actuelle.
- On a signalé la formation de calculs rénaux. Si vous manifestez des signes ou des symptômes reliés à la formation de calculs rénaux (une douleur sur le côté, du sang dans l'urine, des douleurs quand vous urinez), appelez immédiatement votre médecin.
- APO-ATAZANAVIR 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.

Pour plus d'informations, voir la section MARCHE A SUIVRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES.

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

- Grossesse : On ne sait pas si APO-ATAZANAVIR peut nuire à l'enfant à naître.

Certaines femmes enceintes ont connu des effets indésirables graves lorsqu'elles ont pris APO-ATAZANAVIR en association avec d'autres médicaments, appelés analogues des nucléosides. Vous et votre médecin devrez décider si le traitement par APO-ATAZANAVIR est approprié dans votre cas. Si vous prenez APO-ATAZANAVIR pendant votre grossesse, renseignez-vous auprès de votre médecin sur le registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral.

- Allaitement : Si vous allaitez, ne prenez pas APO-ATAZANAVIR à moins que votre médecin vous l'ait expressément recommandé, afin d'éviter de transmettre le VIH à votre nourrisson par le lait maternel.

On a signalé des cas d'une maladie appelée syndrome d'acidose lactique (excès d'acide lactique dans le sang) en rapport avec l'utilisation d'APO-ATAZANAVIR en association avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH. Cet effet indésirable grave a parfois été mortel. L'acidose lactique se produit plus souvent chez les femmes, en particulier chez celles qui présentent un embonpoint important. Des nausées, des douleurs à l'estomac et des vomissements fréquents pourraient indiquer une acidose lactique.

Demandez conseil à votre médecin si vous devenez enceinte ou pensez l'être, ou encore si vous voulez allaiter.

APO-ATAZANAVIR peut-il être utilisé chez les enfants?

APO-ATAZANAVIR en capsules peut être administré aux enfants de 6 ans et plus. Il n'existe aucune recommandation posologique pour les enfants âgés de 3 mois à 6 ans. APO-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux bébés de moins de 3 mois.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

APO-ATAZANAVIR peut interagir avec d'autres médicaments, y compris les médicaments vendus sans ordonnance. Avant de prendre APO-ATAZANAVIR, 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. APO-ATAZANAVIR doit être pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Les essais cliniques ont montré que le traitement antirétroviral d'association était plus efficace qu'un médicament seul pour diminuer la quantité de VIH dans le sang et pour réduire le risque d'apparition d'une résistance.

APO-ATAZANAVIR ne doit pas être pris avec l'indinavir (CRIXIVAN*), étant donné que ces deux agents 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). APO-ATAZANAVIR ne doit pas être pris avec l'association glécaprévir/pibrentasvir (MAVIRET*) utilisée pour traiter l'hépatite C, ni avec des produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER*), en raison du risque accru d'élévation du taux d'ALT dans le sang. Veuillez consulter la section « Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament ».

Si vous prenez des comprimés tamponnés de didanosine (VIDEX^{MD}) ou des antiacides, prenez APO-ATAZANAVIR 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 concentration d'APO-ATAZANAVIR dans le sang, ce qui le rend moins efficace.

La prise des médicaments suivants peut inciter votre médecin à suivre de près votre traitement ou à modifier la dose ou le schéma posologique d'APO-ATAZANAVIR ou des autres médicaments que vous prenez :

- la warfarine (COUMADIN^{MD} anticoagulant);
- APO-ATAZANAVIR, administré en concomitance avec le ritonavir et l'un des anticoagulants suivants : dabigatran (PRADAXA*), edoxaban (LIXIANA*);
- un corticostéroïde, administré par voie nasale ou par inhalation, tel que le propionate de fluticasone (FLONASE*, ou FLOVENT*). Votre médecin peut décider de cesser le traitement par la fluticasone, surtout si vous prenez aussi du ritonavir (KALETRA*, NORVIR*);
- les médicaments utilisés en prévention des rejets d'organes greffés : cyclosporine (SANDIMMUNE*, NEORAL*), tacrolimus (PROGRAF*) et sirolimus (RAPAMUNE*);
- les médicaments contre l'irrégularité du rythme cardiaque : lidocaïne et la quinidine (aussi connue sous le nom de BIQUIN*), amiodarone (CORDARONE*);
- la trazodone un antidépresseur;
- les antidépresseurs tricycliques tels que l'amitriptyline (ELAVIL*), la désipramine, l'imipramine (TOFRANIL*);
- la rifabutine (MYCOBUTIN*);

- les inhibiteurs calciques tels que le diltiazem (CARDIZEM* ou TIAZAC*), la fêlodipine (PLENDIL*), le vérapamil (COVERA-HS ou ISOPTIN SR*);
- les contraceptifs oraux; APO-ATAZANAVIR peut altérer l'innocuité et l'efficacité des contraceptifs hormonaux comme la pilule contraceptive. **Consultez votre médecin sur le choix d'une méthode contraceptive efficace.** Les contraceptifs hormonaux ne préviennent pas la transmission du VIH;
- les agents qui réduisent l'acide gastrique (p. ex. famotidine, aussi connue sous le nom de PEPCID AC*);
- Inhibiteurs de la pompe à protons utilisés pour traiter les indigestions, les brûlures d'estomac ou les ulcères (p. ex. l'oméprazole commercialisé sous le nom LOSEC*);
- les antifongiques kétoconazole (NIZORAL*) et itraconazole (SPORANOX*), si vous prenez APO-ATAZANAVIR avec le ritonavir;
- le voriconazole (VFEND*) utilisé pour traiter les infections fongiques : votre médecin fera un suivi plus étroit afin de déceler les effets indésirables associés au voriconazole.
- l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (VOSEVI*) destinée au traitement de l'hépatite C; l'utilisation d'APO-ATAZANAVIR avec cette association n'est pas recommandée.
- éfavirenz
- midazolam (injectable)
- l'atorvastatine (LIPITOR*); il existe un risque accru d'effets indésirables graves si vous prenez APO-ATAZANAVIR avec cet hypocholestérolémiant.
- Sildénafil (VIAGRA*) ou tadalafil (CIALIS*), utilisés pour traiter la dysfonction érectile. Avant de prendre du sildénafil ou du tadalafil avec APO-ATAZANAVIR, parlez à votre médecin des interactions médicamenteuses et des effets indésirables possibles. Il diminuera peut-être votre dose de sildénafil ou de tadalafil si vous prenez APO-ATAZANAVIR. Le vardénafil ne devrait pas être administré avec APO-ATAZANAVIR. Si vous prenez ensemble du sildénafil ou du tadalafil et APO-ATAZANAVIR, vous êtes davantage exposé aux effets indésirables du sildénafil ou du tadalafil, tels qu'une tension artérielle basse, des modifications de la vision et une érection durant plus de 4 heures. Si vous présentez l'un de ces effets, consultez immédiatement un médecin.
- L'administration d'APO-ATAZANAVIR en association avec le tadalafil (ADCIRCA*), lorsqu'utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, est déconseillée.

- APO-ATAZANAVIR ne devrait pas être administré avec SEREVENT DISKUS* (salmétérol) et/ou ADVAIR* (salmétérol avec fluticasone), utilisés pour traiter l'asthme, l'emphysème/la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).
- Bosentan (TRACLEER*), lorsque cet agent est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Les médicaments pour traiter la dépendance aux opiacés: buprenorphine (SUBOXONE*).
- L'antibiotique clarithromycine (BIAXIN*).
- Colchicine, utilisée pour la prévention ou le traitement de la goutte.
- Les médicaments antiépileptiques tels que le TEGRETOL* (carbamazépine), le DILANTIN* (phénytoïne) ou le phénobarbital, ou le LAMICTAL* (lamotrigine).
- Lurasidone (LATUDA*) lorsque pris avec ritonavir.
- La quétiapine (SEROQUEL*), utilisée pour traiter la schizophrénie et les troubles bipolaires.

D'autres médicaments peuvent interagir avec APO-ATAZANAVIR. N'oubliez pas d'informer votre médecin de tous les médicaments (prescrits ou non prescrits) ainsi que de tous les suppléments à base d'herbes que vous prenez ou avez l'intention de prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Chez les adultes n'ayant jamais pris de médicaments anti-VIH, la dose recommandée d'APO-ATAZANAVIR est de

- 300 mg (une capsule de 300 mg ou deux capsules de 150 mg), une fois par jour, en même temps que 100 mg de ritonavir, une fois par jour, avec des aliments.

OU

- 400 mg (deux capsules de 200 mg), ou la dose prescrite par votre médecin, une fois par jour avec des aliments (sans ritonavir).

Chez les adultes ayant déjà pris des médicaments anti-VIH, la dose habituelle est de

- 300 mg (une capsule de 300 mg ou deux capsules de 150 mg), une fois par jour, en même temps que 100 mg de ritonavir, une fois par jour, avec des aliments.

Chez les enfants âgés de 6 à 18 ans, la dose recommandée est calculée en fonction du poids corporel. Le médecin de votre enfant vous donnera les

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

renseignements relatifs à la posologie. **Ne pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte.**

Il est important que vous preniez APO-ATAZANAVIR avec des aliments pour que la concentration de médicament soit plus élevée et plus régulière. Les capsules APO-ATAZANAVIR ne doivent pas être ouvertes; elles doivent être avalées telles quelles avec de l'eau.

Vous devez prendre APO-ATAZANAVIR chaque jour, exactement comme vous l'a prescrit votre médecin, afin d'obtenir les meilleures chances possibles de ralentir l'apparition d'une résistance au médicament. Par conséquent, ne changez pas votre dose et ne cessez pas de prendre APO-ATAZANAVIR sans avoir d'abord consulté votre médecin.

APO-ATAZANAVIR devrait toujours être administré avec d'autres antirétroviraux.

Prenez APO-ATAZANAVIR chaque jour, à peu près à la même heure, avec des aliments.

Si un effet indésirable vous empêche de prendre APO-ATAZANAVIR, selon les recommandations de votre médecin, appelez-le sans délai.

Ayez toujours votre provision d'APO-ATAZANAVIR 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'APO-ATAZANAVIR, jusqu'au renouvellement de votre ordonnance.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-ATAZANAVIR, 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 aucun symptôme.

Dose oubliée :

Il est important de prendre la dose quotidienne prescrite par votre médecin pour retirer le maximum de bienfaits du médicament. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la aussitôt que possible avec des aliments. Cependant, si vous sautez une dose, ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituelle comme vous le faites normalement.

MARCHE À SUIVRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, APO-ATAZANAVIR peut avoir des effets secondaires.

Lorsqu'on traite l'infection par le VIH, il n'est pas toujours facile de savoir quels effets secondaires sont dus à APO-ATAZANAVIR, aux autres médicaments que vous prenez ou à l'infection elle-même. Pour cette raison, il est important d'informer votre médecin de tout changement de votre état de santé.

Certains des effets secondaires les plus courants d'APO-ATAZANAVIR, pris en association avec d'autres médicaments contre le VIH, comprennent les nausées, les maux de tête, les éruptions cutanées, les douleurs abdominales et le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.

APO-ATAZANAVIR peut entraîner les effets secondaires suivants :

- **Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.** (Ces effets peuvent être dus à une hausse du taux de bilirubine dans le sang.) Contactez votre soignant si votre peau ou le blanc de vos yeux jaunissent. Bien que ces effets ne soient pas nécessairement nuisibles pour le foie, la peau ou les yeux, il est important d'en informer rapidement votre médecin.
- **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 APO-ATAZANAVIR.**
- **Éruption cutanée.** Une éruption cutanée (rougeurs et démangeaisons) survient parfois chez les patients qui prennent APO-ATAZANAVIR, la plupart du temps au cours des premières semaines de traitement. Les éruptions cutanées disparaissent habituellement en deux semaines, sans modification du traitement. Appelez votre médecin si vous avez une éruption cutanée grave ou si vous présentez une éruption cutanée grave accompagnée d'une enflure du visage ou de la langue.
- Il existe une possibilité de survenue de **diabète sucré et d'un taux élevé de sucre sanguin (hyperglycémie)** chez les patients recevant des médicaments comme APO-ATAZANAVIR. Certains patients étaient déjà atteints de diabète avant de prendre des inhibiteurs de la protéase, alors que d'autres ne l'étaient pas. Certains patients peuvent nécessiter des modifications de leur traitement contre le diabète.
- **Changement dans la façon dont votre cœur bat (changement du rythme cardiaque).** Communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé si vous souffrez d'étourdissements ou de vertiges. Ces

symptômes pourraient indiquer un problème cardiaque.

- **Des troubles de la vésicule biliaire** (y compris des calculs et une inflammation de la vésicule biliaire) qui occasionnent des symptômes de douleurs abdominales aiguës, des nausées, des vomissements, des démangeaisons, une jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), des selles pâles et des urines foncées. Si ces symptômes apparaissent, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin.
- Il se peut que votre système immunitaire se renforce lorsque vous commencerez à prendre des médicaments anti-VIH. Votre système immunitaire pourrait commencer à combattre des infections à l'état latent dans votre organisme depuis longtemps, ou à réagir contre votre propre organisme (maladie auto-immune, comme la maladie de Basedow, 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.

D'autres effets secondaires peuvent se produire en rapport avec APO-ATAZANAVIR. Pour de plus amples renseignements sur les effets secondaires, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si de tels effets ou d'autres symptômes apparaissent, informez-en rapidement votre médecin. S'ils persistent ou s'aggravent, cherchez de l'aide médicale.

Si vous notez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

Ce résumé ne comprend pas tout ce qu'il y a à savoir sur APO-ATAZANAVIR. Si vous avez des questions ou des inquiétudes, ou si vous voulez un complément d'information au sujet d'APO-ATAZANAVIR, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien, qui ont les renseignements thérapeutiques complets d'où est tirée l'information contenue dans ce dépliant. Vous voudrez peut-être lire ces renseignements ou en parler avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé. Rappelez-vous qu'aucun résumé écrit ne peut remplacer

une discussion approfondie avec votre médecin.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURE A PRENDRE | | | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Symptômes/effets | | Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin ou votre pharmacien |
| | | Seulement si l'effet est important | Dans tous les cas | |
| Courants | Eruption cutanée (rougeur et démangeaison) | √ | | |
| | Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux | | √ | |
| Rares | Nausées fréquentes, vomissements et douleurs à l'estomac (effets plus fréquents chez les femmes, particulièrement en cas de fort embonpoint) | | √ | |
| Cas de fréquence inconnue relevés après la mise en marché | Diabète sucré et taux de sucre sanguin élevé | | √ | |
| | Changement du rythme cardiaque | | √ | |
| | Troubles de la vésicule biliaire | √ | | |
| | Calculs rénaux (une douleur sur le côté, du sang dans l'urine, des douleurs quand vous urinez) | | | √ |

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--|--|---|
| Cas de fréquence inconnue relevés après la mise en marché | Rash, et, enflure du visage ou de la langue | | | √ |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--|--|---|

[che](#)). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 21 août 2020

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu, ressenti lors de la prise d'APO-ATAZANAVIR, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conserver à 15 °C à 30 °C. Protégez-le de l'humidité.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ATAZANAVIR :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements pour les consommateurs), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recher>