

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr **TEVA-ATAZANAVIR**

Capsules d'atazanavir

150 mg, 200 mg et 300 mg  
(sous forme de sulfate d'atazanavir)

Inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 12 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 240892

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
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 .....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	40
SURDOSAGE.....	43
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	44
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	50
FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	50
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>51</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	51
ESSAIS CLINIQUES .....	52
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	59
MICROBIOLOGIE.....	68
TOXICOLOGIE.....	73
RÉFÉRENCES.....	75
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>77</b>

## Pr TEVA-ATAZANAVIR

Capsules d'atazanavir  
(sous forme de sulfate d'atazanavir)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 150 mg, 200 mg et 300 mg d'atazanavir	Crospovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules contient : gélatine, AD&C bleu n° 2 et dioxyde de titane (pour toutes les teneurs), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (300 mg seulement). Encre d'impression : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, propylène glycol et gomme laque (pour toutes les teneurs).

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-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 TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR/ritonavir (voir MICROBIOLOGIE – Résistance *in vivo*).

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

#### Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur l'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.

### Enfants (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 (p. ex. syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe ou éruptions cutanées toxiques) à l'une des composantes du médicament ou de son contenant, y compris l'atazanavir. Pour obtenir la liste complète, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

L'administration de TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR est contre-indiquée<sup>a</sup>**

Classe de médicaments	Médicaments faisant partie de la classe dont l'administration en concomitance avec TEVA-ATAZANAVIR est contre-indiquée <sup>a</sup>
Antagonistes alpha <sub>1</sub> -adrénergiques	alfuzosine
Anti-arythmiques	quinidine
Anticoagulants : Anticoagulants oraux directs (ACOD)	apixaban, rivaroxaban (utilisé avec le ritonavir) <sup>b</sup>
Antimycobactériens	rifampicine
Antinéoplasiques	irinotécan
Antipsychotiques	lurasidone (lorsque cet agent est pris avec du ritonavir), pimozide
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> )
Hypolipidémiantes : Inhibiteurs de la réduction de la HMGCoA	lovastatine, simvastatine
Autres hypolipidémiantes :	lomitapide
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	lovastatine, simvastatine
Inhibiteurs de la PDE5	sildénafil <sup>c</sup> (lorsque cet agent est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire [HAP])
Inhibiteurs de la protéase	indinavir
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	névirapine

<sup>a</sup> Voir le tableau 13 pour de plus amples renseignements.

- b Voir le tableau 14 pour l'apixaban et le rivaroxaban administrés en concomitance avec TEVA- ATAZANAVIR sans le 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 de TEVA-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 l'atazanavir, l'administration concomitante de TEVA-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. TEVA-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 l'atazanavir en association avec le ritonavir sans le fumarate de ténofovir disoproxil (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 carcinogénèse chez les souris femelles est inconnue étant donné que les tumeurs hépatiques bénignes sont apparues seulement à des doses toxiques pour le foie (voir TOXICOLOGIE – Carcinogénèse et mutagénèse).

## Système 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 l'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 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 l'atazanavir au cours d'études cliniques. Les médicaments connus pour provoquer des allongements de l'intervalle PR doivent être administrés avec précaution. Chez les patients ayant des antécédents de troubles de la conduction cardiaque (bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré ou bloc de branche complet), TEVA-ATAZANAVIR doit être utilisé avec précaution et seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques. Il faut prendre des précautions particulières lorsque TEVA-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 bêtabloquants (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).

## **Systeme 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 atteints 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.

## **Effets hépatiques/biliaires**

Atteinte hépatique et toxicité : L'atazanavir est principalement métabolisé par le foie; il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des patients atteints 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 TEVA-ATAZANAVIR et surveiller ces taux pendant le traitement. TEVA-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux patients atteints d'une atteinte hépatique grave. TEVA-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 que TEVA-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 l'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 des 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. TEVA-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 postcommercialisation 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. TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR.

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 150L 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 184V 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 l'atazanavir. Dans les études cliniques, le délai médian d'apparition des éruptions cutanées était de 7,3 semaines, et leur durée médiane était de 1,4 semaine. Il s'agissait généralement d'éruptions maculopapuleuses légères à modérées. 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 l'atazanavir a souvent été poursuivi sans interruption chez les patients ayant manifesté des éruptions cutanées. Dans les études cliniques, le taux d'abandon du traitement en raison d'éruptions cutanées était de moins de 1 %. Le traitement par TEVA-ATAZANAVIR doit être abandonné s'il survient une grave éruption cutanée. On a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson, d'érythème polymorphe et d'éruptions cutanées toxiques, y compris de syndrome DRESS (éruption médicamenteuse, éosinophilie et symptômes généraux), chez des patients recevant l'atazanavir (voir CONTRE-INDICATIONS).

## **Populations particulières**

Femmes enceintes : TEVA-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 l'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 l'atazanavir au risque d'apparition d'une acidose lactique n'a pas été établie.

Une hyperbilirubinémie s'est souvent produite durant le traitement par l'atazanavir. On ignore si l'administration d'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 l'atazanavir traverse la barrière placentaire.

Au cours de l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat, l'atazanavir a produit une

baisse transitoire du poids corporel des petits, à des taux d'exposition toxiques pour la mère deux fois supérieurs à la dose clinique, administrée chez l'humain.

Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse : Afin de surveiller les effets, sur la mère et le fœtus, de l'exposition des femmes enceintes à TEVA-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 décelé dans le lait maternel. Il n'y a aucune donnée disponible 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 de TEVA-ATAZANAVIR.

Enfants (de 6 à 18 ans) : TEVA-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 l'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 de l'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 l'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 de TEVA-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 de l'atazanavir.

## **Interactions médicamenteuses**

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. L'administration concomitante de TEVA-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 TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR en association avec le ritonavir et de substrats du CYP2C8. Consulter les renseignements thérapeutiques complets de NORVIR<sup>®</sup> 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 l'atazanavir administré en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études contrôlées chez 1806 patients adultes ayant reçu l'atazanavir à 400 mg, une fois par jour (1151 patients, durée médiane de 52 semaines, durée maximale de 152 semaines), ou l'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 l'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 l'atazanavir et, au moins, un INTI tel que présenté au tableau 3 et au tableau 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  $\geq 2\%$  des patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur et recevant un traitement d'association comprenant l'atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg et l'atazanavir à 400 mg (sans ritonavir) sont présentés au tableau 2 et au tableau 3, respectivement.

**Tableau 2 : Quelques effets indésirables<sup>a</sup> d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez  $\geq 2\%$  des patients adultes n'ayant pas reçu de traitement antérieur<sup>b</sup>, étude AI424-138**

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

\*Aucun cas signalé dans ce groupe.

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

<sup>b</sup> Données relatives au traitement comprenant l'atazanavir.

<sup>c</sup> Durée médiane du traitement.

<sup>d</sup> 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<sup>a</sup> d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez  $\geq 2\%$  des patients adultes jamais traités antérieurement<sup>b</sup>, études AI424-034, AI424-007 et AI424-008**

	Étude de phase III AI424-034		Études de phase II AI424-007, -008	
	64 semaines <sup>c</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudine <sup>e</sup>  n = 404	64 semaines <sup>c</sup> éfavirenz à 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudine <sup>e</sup>  n = 401	120 semaines <sup>c,d</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + stavudine/ lamivudine ou + stavudine/ didanosine  n = 279	73 semaines <sup>c,d</sup> nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1250 mg, BID, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine  n = 191
<b>Organisme entier</b>				
Céphalées	6 %	6 %	1 %	2 %
<b>Appareil digestif</b>				
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 %
<b>Métabolisme et nutrition</b>				

	Étude de phase III AI424-034		Études de phase II AI424-007, -008	
	64 semaines <sup>c</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudine <sup>e</sup>  n = 404	64 semaines <sup>c</sup> éfavirenz à 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudine <sup>e</sup>  n = 401	120 semaines <sup>c,d</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + stavudine/ lamivudine ou + stavudine/ didanosine  n = 279	73 semaines <sup>c,d</sup> nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1250 mg, BID, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine n = 191
Lipodystrophie	1 %	1 %	7 %	3 %
<b>Système nerveux</b>				
Insomnie	3 %	3 %	< 1 %	*
Étourdissements	2 %	7 %	< 1 %	*
Symptômes périphériques	< 1 %	1 %	4 %	3 %
<b>Peau et annexes cutanés</b>				
Éruptions cutanées	7 %	10 %	5 %	1 %

\* Effet non signalé dans ce groupe.

<sup>a</sup> 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 l'atazanavir ou l'agent de comparaison.

<sup>b</sup> Données relatives aux traitements comprenant l'atazanavir.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Comprend un suivi à long terme.

<sup>e</sup> 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  $\geq 2$  % des patients traités antérieurement et recevant un traitement d'association comprenant l'atazanavir, sont présentés au tableau 4.

**Tableau 4 : Effets indésirables<sup>a</sup> d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez  $\geq 2$  % des patients adultes traités antérieurement<sup>b</sup>, études AI424-043 et AI424-045**

	Étude de phase III AI424-43		Étude de phase III AI424-045**	
	48 semaines <sup>c</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + 2 INTI  n = 144	48 semaines <sup>c</sup> lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID <sup>d</sup> , + 2 INTI  n = 146	48 semaines <sup>c</sup> atazanavir à 300 mg, QD, + ritonavir à 100 mg, QD, + ténofovir DF + INTI n = 119	48 semaines <sup>c</sup> lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID <sup>d</sup> , + ténofovir DF + INTI n = 118
<b>Organisme entier</b>				
Céphalées	4 %	3 %	< 1 %	< 1 %
Fièvre	-	-	2 %	*
<b>Système digestif</b>				
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 %
<b>Métabolisme et nutrition</b>				
Lipodystrophie	6 %	1 %	5 %	4 %
Perte de poids	2 %	< 1 %	*	2 %
<b>Système musculosquelettique</b>				
Myalgie	*	*	4 %	*
<b>Système nerveux</b>				
Symptômes neurologiques périphériques	2 %	5 %	< 1 %	3 %
Dépression	-	-	2*	*
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Éruptions cutanées	2 %	*	*	< 1 %

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

\* Effet non signalé dans ce groupe.

<sup>a</sup> 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 l'atazanavir ou l'agent de comparaison.

<sup>b</sup> Données relatives aux traitements comprenant l'atazanavir.

<sup>c</sup> Durée médiane du traitement.

<sup>d</sup> 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 l'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 l'atazanavir, ayant au moins un lien possible avec le traitement, et qui ne sont pas mentionnés au tableau 2, au tableau 3 ou au tableau 4, sont énumérés ci-dessous par appareil ou système.

*Organisme entier :*                                    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
<i>Peau et annexes cutanées :</i>	alopécie, eczéma, éruption vésiculobulleuse, prurit, urticaire, vasodilatation
<i>Appareil génitourinaire :</i>	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 l'atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg et l'atazanavir à 400 mg (sans ritonavir) et chez lesquels on a observé des anomalies des constantes biologiques de grade 3-4 sont présentés au tableau 5, au tableau 6 et au tableau 7. L'anomalie la plus fréquemment signalée chez les patients ayant reçu un traitement incluant l'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 l'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  $\geq 2$  % des patients adultes n'ayant pas reçu de traitement antérieur<sup>a</sup>, études AI424-138**

Variable	Limite <sup>c</sup>	Patients non traités antérieurement	
		Études de phase III AI424-138	
		96 semaines <sup>b</sup> atazanavir à 300 mg plus ritonavir à 100 mg (QD) et ténofovir DF plus emtricitabine <sup>d</sup> n = 441	96 semaines <sup>b</sup> lopinavir à 400 mg plus ritonavir à 100 mg (BID) et ténofovir DF plus emtricitabine <sup>d</sup> n = 437
Biochimie AST	Supérieure $\geq 5,1$ x LSN	3 %	1 %



Variable	Limite <sup>c</sup>	Patients non traités antérieurement	
		Études de phase III AI424-138	
		96 semaines <sup>b</sup> atazanavir à 300 mg plus ritonavir à 100 mg (QD) et ténofovir DF plus emtricitabine <sup>d</sup> n = 441	96 semaines <sup>b</sup> lopinavir à 400 mg plus ritonavir à 100 mg (BID) et ténofovir DF plus emtricitabine <sup>d</sup> n = 437
ALT	≥ 5,1 x LSN	3 %	2 %
Bilirubine totale	≥ 2,6 x LSN	44 %	< 1 %
Lipase	≥ 2,1 x LSN	2 %	2 %
Créatine-kinase	≥ 5,1 x LSN	8 %	7 %
Cholestérol total	≥ 240 mg/dL	11 %	25 %
Hématologie	<b>Inférieure</b>		
Polynucléaires neutrophiles	< 750 cellules/mm <sup>3</sup>	5 %	2 %
Temps de prothrombine	≥ 5,1 x LSN	2 %	6 %

<sup>a</sup> Données relatives au traitement comprenant l'atazanavir.

<sup>b</sup> Durée médiane du traitement.

<sup>c</sup> LSN = limite supérieure de la normale.

<sup>d</sup> Sous forme d'association à dose fixe : 300 mg de ténofovir DF 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 antérieur<sup>a</sup>, études AI424-034, AI424-007 et AI424-008**

Variable	Limite <sup>c</sup>	Patients non traités antérieurement			
		Étude de phase III AI424-034		Études de phase II AI424-007, -008	
		64 semaines <sup>b</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudine <sup>e</sup>  n = 404	64 semaines <sup>b</sup> éfavirenz à 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudine <sup>e</sup>  n = 401	120 semaines <sup>b,c</sup> atazanavir à 400 mg, QD, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine  n = 279	73 semaines <sup>b,c</sup> nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1250 mg, BID, + stavudine + lamivudine ou +stavudine + didanosine  n = 191
Biochimie	<b>Supérieure</b>				
AST	≥ 5,1 x LSN	2 %	2 %	7 %	5 %
ALT	≥ 5,1 x LSN	4 %	3 %	9 %	7 %
Bilirubine totale	≥ 2,6 x LSN	35 %	< 1 %	47 %	3 %
Amylase	≥ 2,1 x LSN	*	*	14 %	10 %
Lipase	≥ 2,1 x LSN	< 1 %	1 %	4 %	5 %
Créatine-kinase	≥ 5,1 x LSN	6 %	6 %	11 %	9 %
Hématologie	<b>Inférieure</b>				
Plaquettes	< 8,0 g/L	5 %	3 %	< 1 %	4 %
Polynucléaires neutrophiles	< 750 cellules/mm <sup>3</sup>	7 %	9 %	3 %	7 %

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

\* Résultat non signalé dans ce groupe.

- <sup>a</sup> Données relatives aux traitements comprenant l'atazanavir.
- <sup>b</sup> 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.
- <sup>c</sup> Comprend un suivi à long terme.
- <sup>d</sup> LSN = limite supérieure de la normale.
- <sup>e</sup> 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  $\geq 2$  % des patients adultes traités antérieurement<sup>a</sup>, études AI424-043 et AI424-045**

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

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

\* Résultat non signalé dans ce groupe.

<sup>a</sup> Données relatives aux traitements comprenant l'atazanavir.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> LSN = limite supérieure de la normale.

<sup>d</sup> Sous forme d'association à dose fixe.

### **Lipides – Patients non traités antérieurement**

On trouve au tableau 8 et au tableau 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**

	Atazanavir/ritonavir <sup>a,b</sup>					Lopinavir/ritonavir <sup>b,c</sup>				
	Départ mmol/L <sup>h</sup>	48 <sup>e</sup> semaine mmol/L <sup>h</sup>	48 <sup>e</sup> semaine Changement <sup>d,g</sup>	96 <sup>e</sup> semaine mmo/L <sup>h</sup>	96 <sup>e</sup> semaine changement <sup>d,g</sup>	Départ mmol/L <sup>h</sup>	48 <sup>e</sup> semaine mmol/L <sup>h</sup>	48 <sup>e</sup> semaine Changement <sup>d,g</sup>	96 <sup>e</sup> semaine mmo/L <sup>h</sup>	96 <sup>e</sup> semaine changement <sup>d,g</sup>
	n = 428 <sup>e</sup>	n = 372 <sup>e</sup>	n = 372 <sup>e</sup>	n = 342 <sup>e</sup>	n = 342 <sup>e</sup>	n = 424 <sup>e</sup>	n = 335 <sup>e</sup>	n = 335 <sup>e</sup>	n = 291 <sup>e</sup>	n = 291 <sup>e</sup>
Cholestérol total <sup>f</sup>	3,86	4,36	+13 %	4,38	+13 %	3,88	4,84	+25 %	4,81	+25 %
Cholestérol HDL <sup>f</sup>	0,95	1,2	+29 %	1,14	+21 %	0,93	1,24	+37 %	1,19	+29 %
Cholestérol LDL <sup>f</sup>	2,38	2,70	+14 %	2,72	+14 %	2,4	2,87	+19 %	2,84	+17 %
Triglycérides <sup>f</sup>	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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 atazanavir/ritonavir (2 %). À la 96<sup>e</sup> semaine, des hypolipidémiants ont été utilisés chez 10 % des patients du groupe sous lopinavir/ritonavir et chez 3 % des patients du groupe sous atazanavir/ritonavir.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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<sup>e</sup> semaine ou à la 96<sup>e</sup> semaine, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes au départ et à la 48<sup>e</sup> semaine ou à la 96<sup>e</sup> semaine, respectivement.

<sup>e</sup> Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

<sup>f</sup> À jeun.

<sup>g</sup> Les taux d'insuline et de glucose sont donnés en termes de changement absolu.

<sup>h</sup> 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\***

	Atazanavir <sup>a</sup>			Éfavirenz <sup>b</sup>		
	Départ	48 <sup>e</sup> semaine		Départ	48 <sup>e</sup> semaine	
	mmol/L <sup>c</sup> (n = 383 <sup>e</sup> )	mmol/L <sup>c</sup> (n = 283 <sup>e</sup> )	Changement en % <sup>c,f</sup> (n = 272 <sup>e</sup> )	mmol/L <sup>c</sup> (n = 378 <sup>e</sup> )	mmol/L <sup>c</sup> (n = 264 <sup>e</sup> )	Changement en % <sup>c,f</sup> (n = 253 <sup>e</sup> )
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 <sup>g</sup>	2,53	2,53	+1 %	2,53	2,95	+18 %
Triglycérides <sup>g</sup>	1,56	1,4	-9 %	1,46	1,9	+23 %
Rapport cholestérol total:C-HDL < 3	13 %	17 %		9 %	14 %	

Insuline <sup>d,g</sup>	81,1	88,3	+9,3	71	82,5	+10,1
Glucose <sup>d,g</sup>	5	5,2	+0,17	5	5,2	+0,33

- \* Aucune analyse multivariée n'a été effectuée sur ces données.
- a 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<sup>e</sup> semaine, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes au départ et à la 48<sup>e</sup> semaine.
- g À jeun.

### **Lipides – Patients traités antérieurement**

On trouve au tableau 10, au tableau 11 et au tableau 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\***

	Atazanavir <sup>a</sup>			Lopinavir + ritonavir <sup>b</sup>		
	Départ	48 <sup>e</sup> semaine		Départ	48 <sup>e</sup> semaine	
	mmol/L <sup>c</sup> (n = 143 <sup>e</sup> )	mmol/L <sup>c</sup> (n = 101 <sup>e</sup> )	Changement en % <sup>d,g</sup> (n = 101 <sup>e</sup> )	mmol/L <sup>c</sup> (n = 144 <sup>e</sup> )	mmol/L <sup>c</sup> (n = 99 <sup>e</sup> )	Changement en % <sup>d,g</sup> (n = 99 <sup>e</sup> )
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 <sup>f,h</sup>	2,74	2,56	-6 % <sup>f</sup>	2,66	2,79	+3 %
Triglycérides <sup>h</sup>	2,17	4,50	+1 %	2,17	6,52	+53 %
Rapport cholestérol total:C-HDL < 3	7 %	12 %		7 %	10 %	
Insuline <sup>h</sup>	76,1	86,1	+14,4	71,0	78,9	+7,9
Glucose <sup>h</sup>	4,9	5,1	+0,17	5	5,0	-0,6

- \* Aucune analyse multivariée n'a été effectuée sur ces données.
- a 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<sup>e</sup> semaine, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes au départ et à la 48<sup>e</sup> 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 <sup>a</sup>			LPV/RTV <sup>b</sup>		
	Départ	48 <sup>e</sup> semaine		Départ	48 <sup>e</sup> semaine	
	mmol/L (n = 112 <sup>c</sup> )	mmol/L (n = 75 <sup>c</sup> )	Changement en % (n = 74)	mmol/L (n = 108 <sup>c</sup> )	mmol/L (n = 76 <sup>c</sup> )	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 <sup>c</sup>	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 %	
Glucose <sup>d,e</sup>	5,27	5,49	+0,22	5,00	5,10	+0,06

\* Les données d'essais cliniques contrôlés sur l'innocuité de l'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.

<sup>a</sup> Atazanavir à 300 mg + ritonavir à 100 mg, une fois par jour + ténofovir DF + 1 INTI

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

<sup>c</sup> Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

<sup>d</sup> Les taux de glucose sont donnés en termes de changements absolus.

<sup>e</sup> 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 l'atazanavir<sup>a</sup> dans l'étude de longue durée AI424-044)\***

	Départ Étude AI424-008	Admission Étude AI424-044	12 <sup>e</sup> semaine Étude AI424-044	
	mmol/L <sup>a</sup>  (n = 54 <sup>b</sup> )	mmol/L <sup>a</sup>  (n = 33 <sup>b</sup> )	mmol/L <sup>a</sup>  (n = 41 <sup>b</sup> )	Changement en % <sup>c</sup> (n = 29 <sup>b</sup> )
Cholestérol total	4,34	5,53	4,53	-16 %
Cholestérol HDL	1,09	1,19	1,24	+5 %
Cholestérol LDL <sup>d</sup>	2,53	3,57	2,69	-21 %
Triglycérides <sup>d</sup>	1,19	1,77	1,22	-28 %
Insuline <sup>d</sup>	-	70,3	66,7	-
Glucose <sup>d</sup>	-	4,77	4,88	-

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

<sup>a</sup> Le taux d'insuline est exprimé en pmol/mL.

<sup>b</sup> Nombre de patients dont les taux de cholestérol LDL ont été mesurés.

<sup>c</sup> 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<sup>e</sup> semaine, et non pas simplement la différence entre les valeurs moyennes à l'admission et à la 12<sup>e</sup> semaine.

<sup>d</sup> À jeun.

### **Études cliniques chez les enfants**

L'innocuité et la tolérabilité de l'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'atazanavir chez des enfants de moins de 6 ans fait actuellement l'objet de recherches.

Le profil d'innocuité de l'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 ( $\geq 5\%$ , 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  $\leq 2\%$  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 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 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 atazanavir et ritonavir et aucun (0/50) de ceux sous lopinavir et ritonavir.

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 : Effets hépatiques/biliaires).

Dans les études AI424-008 et AI424-034, 74 patients traités par 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 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 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.

### **Réactions indésirables signalées après la commercialisation du produit**

Les effets suivants ont été relevés au cours de l'utilisation 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 l'atazanavir ou à une combinaison de ces facteurs.

<i>Organisme entier :</i>	œdème
<i>Troubles cardiaques et vasculaires :</i>	bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré, bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré, prolongation de l'intervalle QTc, torsades de pointes, bloc de branche gauche
<i>Système gastro-intestinal :</i>	pancréatite
<i>Foie :</i>	anomalies de la fonction hépatique
<i>Troubles hépatobiliaires :</i>	cholélithiase, cholécystite, cholestase

<i>Système immunitaire :</i>	œdème de Quincke
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels :</i>	hyperglycémie, diabète de type 2
<i>Appareil musculosquelettique :</i>	arthralgie
<i>Fonction rénale :</i>	néphrolithiase, néphrite interstitielle, néphropathie chronique
<i>Peau et phanères :</i>	prurit, alopecie, éruption maculopapuleuse

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicamenteuses graves

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. L'administration concomitante de TEVA-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 TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR en association avec le ritonavir et de substrats du CYP2C8.

L'importance des interactions médicamenteuses liées au CYP3A4 peut changer lorsque TEVA-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 l'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<sup>-1</sup> et dont la valeur  $K_i$  est de 0,84 à 1,0 µM. L'atazanavir est également un inhibiteur direct de l'UGT1A1 ( $K_i = 1,9$  µM). 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 le tableau 13 et le tableau 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 TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR en association avec le 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 H<sub>2</sub> et des inhibiteurs de la pompe à protons sont administrés en même temps.

L'administration concomitante 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 l'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 TEVA-ATAZANAVIR (avec ou sans ritonavir) (voir le tableau 13).

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

L'administration de la simvastatine et de la lovastatine avec TEVA-ATAZANAVIR est contre-indiquée (voir le tableau 13). La prudence s'impose si des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris TEVA-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 TEVA-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

demyopathie, incluant la rhabdomyolyse, pourrait augmenter lorsque des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris TEVA-ATAZANAVIR, sont utilisés en association avec ces médicaments.

Le midazolam est fortement métabolisé par le CYP3A4. Même si l'administration concomitante de midazolam et de TEVA-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, TEVA-ATAZANAVIR ne devrait pas être administré en concomitance avec le midazolam à prise orale. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de TEVA-ATAZANAVIR et de midazolam injectable. Si TEVA-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 de TEVA-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 TEVA-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 TEVA-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 TEVA-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 de TEVA-ATAZANAVIR en association avec le 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 d'atazanavir/ritonavir et de buprénorphine. L'administration concomitante de buprénorphine et de TEVA-ATAZANAVIR sans ritonavir peut réduire de façon substantielle les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR en association avec le 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 TEVA-ATAZANAVIR en association avec le 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 TEVA-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 l'atazanavir est contre-indiquée ou déconseillée**

Classe : médicaments	Commentaire clinique
Antagonistes alpha <sub>1</sub> -adrénergiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>alfuzosine</li> </ul>	Agent CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque d'augmentation des concentrations d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension.
Anticoagulants : Anticoagulants oraux directs (ACOD) <ul style="list-style-type: none"> <li>rivaroxaban</li> <li>apixaban</li> </ul>	Atazanavir/ritonavir : CONTRE-INDIQUÉ si l'association atazanavir/ritonavir est administrée en concomitance avec le rivaroxaban en raison du risque d'hémorragie grave.  Atazanavir/ritonavir : CONTRE-INDIQUÉ si l'association atazanavir/ritonavir est administrée en concomitance avec l'apixaban en raison du risque d'hémorragie grave.
Antiarythmiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>quinidine</li> </ul>	Atazanavir/ritonavir : Agent CONTRE-INDIQUÉ si l'atazanavir est administré avec le ritonavir, en raison du risque de réactions graves ou menaçantes pour la vie, telles que les arythmies cardiaques.
Antinéoplasiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>irinotécan</li> </ul>	L'atazanavir inhibe l'UGT et peut entraver le métabolisme de l'irinotécan, entraînant l'accroissement des effets toxiques de ce dernier.
Antimycobactériens : <ul style="list-style-type: none"> <li>rifampicine</li> </ul>	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.

Classe : médicaments	Commentaire clinique
Antipsychotiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• quétiapine</li>         <li>• lurasidone</li>         <li>• pimozide</li> </ul>	<p>L'administration concomitante de quétiapine et d'atazanavir est déconseillée. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par l'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.</p> <p>CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions graves et/ou mortelles si l'atazanavir est administré avec le ritonavir.</p> <p>CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions potentiellement graves et/ou mortelles, telles que des arythmies cardiaques.</p>
Benzodiazépines : <ul style="list-style-type: none"> <li>• triazolam</li> </ul>	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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• bosentan</li> </ul>	L'administration concomitante de bosentan et d'atazanavir sans ritonavir est déconseillée.
Dérivés de l'ergot : <ul style="list-style-type: none"> <li>• dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, méthylergonovine</li> </ul>	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.
Inhibiteurs de la pompe à protons <ul style="list-style-type: none"> <li>• oméprazole</li> </ul>	<p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec 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 <math>C_{max}</math> et de la <math>C_{min}</math>). L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec une dose augmentée 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 <math>C_{max}</math> et de la <math>C_{min}</math> de l'atazanavir par rapport à l'association atazanavir/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) sans oméprazole. Cette diminution de l'ASC, de la <math>C_{max}</math> et de la <math>C_{min}</math> n'a pas été atténuée lorsque la prise de la dose augmentée 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'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante d'atazanavir et d'un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, il est recommandé d'assurer une surveillance clinique étroite et d'augmenter la dose d'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.</p>

Classe : médicaments	Commentaire clinique
<p>Antiviraux à action directe contre l'hépatite C :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elbasvir/grazoprévir</li>   <li>• glécaprévir/pibrentasvir</li>   <li>• sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir</li> </ul>	<p>CONTRE-INDIQUÉ : L'administration concomitante 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.</p> <p>CONTRE-INDIQUÉ : L'administration concomitante d'atazanavir avec le glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée en raison du risque accru d'élévation du taux d'ALT associée à l'augmentation des concentrations plasmatiques de glécaprévir et de pibrentasvir.</p> <p>L'administration concomitante de l'association à doses fixes de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir avec l'atazanavir a causé une augmentation des concentrations plasmatiques de voxilaprévir. L'administration concomitante de voxilaprévir avec l'atazanavir n'est donc pas recommandée.</p>
<p>Hypolipidémiants :</p> <p>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lovastatine, simvastatine</li> </ul> <p>Autres hypolipidémiants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lomitapide</li> </ul>	<p>Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves telles qu'une myopathie, y compris la rhabdomyolyse.</p> <p>CONTRE-INDIQUÉ si l'atazanavir est administré en concomitance en raison du risque potentiel d'augmentation marquée du taux de transaminases et d'hépatotoxicité associé à l'augmentation des concentrations plasmatiques 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).</p>
<p>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lovastatine, simvastatine</li> </ul>	<p>Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque de réactions graves telles qu'une myopathie, y compris la rhabdomyolyse.</p>
<p>Stimulants des récepteurs <math>\beta</math>-adrénergiques administrés par inhalation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• salmétérol</li> </ul>	<p>L'administration concomitante de salmétérol et 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 l'atazanavir.</p>
<p>Inhibiteurs de la protéase :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indinavir</li> </ul>	<p>CONTRE-INDIQUÉ. L'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'atazanavir et d'indinavir n'est pas recommandée.</p>
<p>Herbes médicinales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</li> </ul>	<p>CONTRE-INDIQUÉ. Les patients prenant de l'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 Utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vardénafil</li> </ul>	<p>Le vardénafil ne doit pas être administré en concomitance avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir).</p>

Classe : médicaments	Commentaire clinique
<p>Utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sildénafil</li> <li>• tadalafil</li> </ul>	<p>Le sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est CONTRE-INDIQUÉ en concomitance avec l'atazanavir, car on n'a pas établi une dose sûre et efficace dans ce contexte.</p> <p>L'administration concomitante d'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 l'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<sup>a</sup>**

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
<b>Antiviraux contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</b>		
<p>Analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ténofovir DF</li> </ul>	<p>↓ atazanavir ↑ ténofovir</p>	<p>L'atazanavir administré comme unique IP, sans ritonavir, pourrait être moins efficace en raison de la baisse des concentrations d'atazanavir chez les patients prenant de l'atazanavir et du ténofovir DF (voir le tableau 22, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses). Si l'atazanavir doit être administré avec le ténofovir DF, on recommande au patient de prendre l'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg avec le ténofovir DF à 300 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'atazanavir, administré sans le ritonavir, ne doit pas être administré en concomitance avec le ténofovir DF. L'atazanavir augmente les concentrations du ténofovir DF. Les concentrations plus élevées de ténofovir DF pourraient accentuer les effets indésirables associés à cet agent, dont les troubles rénaux. Les patients qui prennent l'atazanavir en association avec le ténofovir DF doivent être suivis afin qu'on puisse déceler tout effet indésirable associé au ténofovir DF. On ne recommande pas d'adapter la posologie du ténofovir DF.</p>

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
<p>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• éfavirenz</li>   <li>• névirapine</li> </ul>	<p>↓ atazanavir</p> <p>↓ atazanavir</p>	<p>L'éfavirenz réduit l'exposition à l'atazanavir (voir le tableau 22, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Interactions médicamenteuses).</p> <p><b>Patients non traités antérieurement :</b> Si l'atazanavir est administré en concomitance avec l'éfavirenz, l'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><b>Patients traités antérieurement :</b> Ne pas administrer l'atazanavir en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'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 l'atazanavir en concomitance avec la névirapine.</p>
<p>Inhibiteurs de la protéase :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bocéprévir</li>   <li>• saquinavir (capsules de gélatine molle)</li>   <li>• ritonavir</li>   <li>• Autres inhibiteurs de la protéase</li> </ul>	<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 de l'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 1200 mg en association avec l'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 l'atazanavir est administré en même temps que le ritonavir, on recommande au patient de prendre l'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 NORVIR® (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 d'atanazovir/ritonavir avec d'autres inhibiteurs de la protéase augmente l'exposition à l'autre inhibiteur de la protéase; cette association est donc déconseillée.</p>
<b>Autres agents</b>		

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Antiacides et médicaments tamponnés	↓ atazanavir	On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques d'atazanavir diminuent si des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, sont administrés avec de l'atazanavir. L'atazanavir devrait être administré deux heures avant ces médicaments ou une heure après.
Antiarythmiques	↑ amiodarone, lidocaïne (systémique), quinidine	L'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. On doit faire preuve de prudence et il est recommandé de surveiller les concentrations thérapeutiques de ces médicaments, s'ils sont utilisés en même temps que l'atazanavir. La quinidine est contre-indiquée lorsque l'atazanavir est administré en association avec le ritonavir.
Anticoagulants <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistes de la vitamine K</li> <li>• Anticoagulants oraux directs (ACOD)</li> </ul>	↑ warfarine  ↑ dabigatran, édoxaban  ↑ rivaroxaban  ↑ apixaban	<p>L'atazanavir administré en concomitance pourrait entraîner des saignements graves et/ou potentiellement mortels; l'administration simultanée de ces agents n'a pas été étudiée. Il est recommandé de surveiller le RIN (rapport international normalisé).</p> <p>L'administration d'atazanavir et de ritonavir, un puissant inhibiteur du CYP3A4/de la glycoprotéine P, en concomitance avec le dabigatran ou l'édoxaban peut entraîner une exposition accrue à l'ACOD en question, ce qui pourrait augmenter le risque d'hémorragie. Consulter les renseignements thérapeutiques sur l'ACOD pour obtenir les directives posologiques lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P.</p> <p>L'administration concomitante d'atazanavir, un inhibiteur du CYP3A4, et du rivaroxaban peut augmenter l'exposition au rivaroxaban, ce qui pourrait accroître le risque d'hémorragie. Une surveillance étroite est recommandée lorsque le rivaroxaban est administré en concomitance avec l'atazanavir.</p> <p>L'administration concomitante d'atazanavir, un inhibiteur du CYP3A4, et de l'apixaban peut augmenter l'exposition à l'apixaban, ce qui pourrait accroître le risque d'hémorragie. Une surveillance étroite est recommandée lorsque l'apixaban est administré en concomitance avec l'atazanavir.</p>



Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Antidépresseurs	↑ antidépresseurs tricycliques  ↑ trazodone	<p>L'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 que l'atazanavir.</p> <p>L'administration concomitante de la trazodone et de l'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 que l'atazanavir. Il faudrait envisager de réduire la dose de trazodone.</p>
Antépiléptiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamazépine</li>            <li>• phénytoïne, phénobarbital</li>            <li>• lamotrigine</li> </ul>	↓ atazanavir ↑ carbamazépine          ↓ atazanavir ↓ phénytoïne ↓ phénobarbital          ↓ lamotrigine	<p>Les concentrations plasmatiques d'atazanavir pourraient diminuer lorsque la carbamazépine est administrée avec l'atazanavir, sans le ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer la carbamazépine en concomitance avec l'atazanavir sans le ritonavir. Le ritonavir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Si les patients qui amorcent un traitement par atazanavir /ritonavir ont atteint une dose stable de carbamazépine, il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de carbamazépine.</p> <p>Les concentrations plasmatiques d'atazanavir pourraient diminuer lorsque la phénytoïne ou le phénobarbital est administré avec l'atazanavir, sans le ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer la phénytoïne ou le phénobarbital en concomitance avec l'atazanavir, sans le ritonavir. Le ritonavir pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de phénytoïne et de phénobarbital. Lorsque l'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.</p> <p>La coadministration de la lamotrigine et de l'atazanavir <i>avec</i> 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 l'atazanavir et le ritonavir. On ne prévoit pas que la coadministration de la lamotrigine et de l'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 l'atazanavir sans le ritonavir.</p>

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Antifongiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• kétoconazole, itraconazole</li>   <li>• voriconazole</li> </ul>	↑ atazanavir ↑ ritonavir ↑ kétoconazole ↑ itraconazole  <i>Atazanavir/ritonavir chez les sujets porteurs de l'allèle CYP2C19 fonctionnel :</i>  ↓ atazanavir ↓ voriconazole  <i>Atazanavir/ritonavir chez les sujets non porteurs de l'allèle CYP2C19 fonctionnel :</i>  ↓ atazanavir ↑ voriconazole	<p>L'administration concomitante de kétoconazole a seulement été étudiée avec l'atazanavir sans ritonavir (augmentation négligeable de l'ASC et de la C<sub>max</sub> 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 (&gt; 200 mg/jour) avec l'association atazanavir/ritonavir.</p> <p>Le voriconazole ne doit pas être administré à des patients recevant de l'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 d'atazanavir/ritonavir.</p> <p>L'administration de voriconazole avec l'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>
Antigoutteux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• colchicine</li> </ul>	↑ colchicine	<p>L'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 de l'atazanavir. La colchicine est un substrat du CYP3A4.</p> <p><i>Posologie recommandée de colchicine lorsque cet agent est administré en concomitance avec de l'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>

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Antimycobactériens	↑ rifabutine	Une réduction de la dose de rifabutine allant jusqu'à 75 % (p. ex. 150 mg, tous les deux jours ou trois fois par semaine) est recommandée. L'administration concomitante 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.
Antipsychotiques : • quétiapine  • lurasidone	↑ quétiapine  <i>atazanavir</i> ↑ lurasidone  <i>atazanavir/ritonavir</i> ↑ lurasidone	L'atazanavir ne doit pas être administré en concomitance avec la quétiapine. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par l'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).  <b>Atazanavir sans ritonavir</b> Si la coadministration est nécessaire, réduire la dose de lurasidone. Voir les renseignements thérapeutiques de la lurasidone pour l'usage en concomitance avec des inhibiteurs modérés de CYP3A4.  <b>Atazanavir/ritonavir</b> L'administration de lurasidone est contre-indiquée.
Benzodiazépines : • midazolam injectable	↑ midazolam	Si l'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.

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : <ul style="list-style-type: none"> <li>• bosentan</li> </ul>	↓ atazanavir ↑ bosentan	<p>Le bosentan est métabolisé par le CYP3A4 et est un inducteur du CYP3A4. Il peut y avoir une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir lorsque le bosentan est administré en concomitance avec l'atazanavir sans ritonavir. L'administration concomitante de bosentan et d'azatanavir sans ritonavir est déconseillée.</p> <p><i>Administration de bosentan chez les patients qui prennent l'association atazanavir/ritonavir :</i>            Dans le cas des patients qui reçoivent l'association 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 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 atazanavir/ritonavir. Au moins 10 jours après le début du traitement par l'association 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>
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : <ul style="list-style-type: none"> <li>• bosentan</li> </ul>	↓ atazanavir ↑ bosentan	<p>Le bosentan est métabolisé par le CYP3A4 et est un inducteur du CYP3A4. Il peut y avoir une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir lorsque le bosentan est administré en concomitance avec l'atazanavir sans ritonavir. L'administration concomitante de bosentan et d'azatanavir sans ritonavir est déconseillée.</p> <p><i>Administration de bosentan chez les patients qui prennent l'association atazanavir/ritonavir :</i>            Dans le cas des patients qui reçoivent l'association 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 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 atazanavir/ritonavir. Au moins 10 jours après le début du traitement par l'association 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>

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Inhibiteurs des canaux calciques	<p>↑ diltiazem et diltiazem déacétylé</p> <p>↑ fêlodipine, 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 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	<p>↑ sildénafil</p> <p>↑ tadalafil</p> <p>↑ vardénafil</p>	<p>L'administration concomitante 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><i>1. Utilisation pour le traitement de la dysfonction érectile</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le vardénafil ne devrait pas être administré en concomitance avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir).</li> <li>• Sildénafil : une réduction de la dose (25 mg toutes les 48 heures) est recommandée lorsque cet agent est administré en concomitance avec l'atazanavir avec ou sans ritonavir.</li> <li>• Tadalafil : une réduction de la dose (10 mg toutes les 72 heures) est recommandée lorsque cet agent est administré en concomitance avec l'atazanavir avec ou sans ritonavir.</li> </ul> <p>Il faut utiliser ces agents avec prudence et exercer une surveillance pour déceler l'apparition d'effets indésirables.</p> <p><i>2. Utilisation pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'administration concomitante de sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et d'atazanavir est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS, tableau 1).</li> <li>• L'administration concomitante d'atazanavir et de tadalafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est déconseillée (voir le tableau 13).</li> </ul>

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>	↓ atazanavir	<p>On a noté une baisse considérable des concentrations plasmatiques de l'atazanavir lors de l'administration simultanée de l'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 d'atazanavir avec d'autres antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> entraîne des résultats similaires.</p> <p><b>Patients n'ayant jamais été traités :</b> La dose de l'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> ne doit pas dépasser l'équivalent de 40 mg de famotidine deux fois par jour. La dose de 300 mg d'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 H<sub>2</sub>.</p> <p><b>Patients ayant déjà été traités :</b> La dose de l'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> ne doit pas dépasser l'équivalent de 20 mg de famotidine deux fois par jour et les doses d'atazanavir et de ritonavir doivent être administrées simultanément et/ou au moins 10 heures après la prise de l'antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 H<sub>2</sub>.</li> <li>• 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 H<sub>2</sub>.</li> </ul>
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	↑ atorvastatine ↑ rosuvastatine	Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, pourrait augmenter lorsque des inhibiteurs de la protéase, dont l'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 l'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 que l'atazanavir.

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
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 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'atazanavir/ritonavir et du propionate de fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes 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 d'atazanavir (sans ritonavir) peut accroître les concentrations plasmatiques du propionate de fluticasone. Il faut donc l'utiliser avec prudence. Il faudrait envisager un traitement de rechange au propionate de fluticasone, en particulier dans le cas d'un traitement de longue durée.
Antibiotiques de type macrolides	↑ clarithromycine ↓ 14-OH clarithromycine ↑ atazanavir	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 que l'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 d'atazanavir/ritonavir avec la clarithromycine.

Classe du médicament administré en concomitance : nom du médicament	Effet sur la concentration d'atazanavir ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux : <ul style="list-style-type: none"> <li>éthinyloestradiol et norgestimate ou noréthindrone</li> </ul>	↑ éthinyloestradiol ↑ noréthindrone <sup>b</sup>  ↓ éthinyloestradiol ↑ norgestimate <sup>c</sup>	<p>Les concentrations moyennes d'éthinyloestradiol et de noréthindrone augmentent lors de l'administration concomitante d'atazanavir.</p> <p>L'administration de l'association atazanavir/ritonavir avec l'éthinyloestradiol et le norgestimate diminue la concentration moyenne d'éthinyloestradiol et augmente la concentration moyenne de 17-désacétyl norgestimate, le métabolite actif du norgestimate. Si un contraceptif oral est administré avec l'association atazanavir/ritonavir, on recommande que le contraceptif oral contienne au moins 30 µg d'éthinyloestradiol. Si l'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 d'atazanavir ou de l'association 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'éthinyloestradiol n'a pas été étudiée. Par conséquent, on recommande d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.</p>

<sup>a</sup> Pour la gravité des interactions, voir la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Interactions médicamenteuses.

<sup>b</sup> En association avec l'atazanavir à 400 mg une fois par jour.

<sup>c</sup> 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 l'atazanavir et la fluvastatine, la pravastatine, la dapsons, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou l'érythromycine. L'administration de la méthadone en association avec l'atazanavir chez des sujets traités à long terme par la méthadone n'a pas entraîné d'interactions pertinentes sur le plan clinique. L'atazanavir n'interagit pas avec les substrats de l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex. la nortriptyline, la désipramine, le métoprolol). De plus, l'administration 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<sup>®</sup> pour connaître les interactions médicamenteuses entre le ritonavir et ces médicaments avant de prescrire TEVA-ATAZANAVIR à 300 mg avec le ritonavir à 100 mg.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie recommandée chez les adultes

#### Patients non traités antérieurement



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

OU

- TEVA-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

- TEVA-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 de TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR doivent être prises avec des aliments. En raison de données insuffisantes, il n'existe aucune recommandation posologique relative à TEVA-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 H<sub>2</sub> ou un inhibiteur de la pompe à protons.

**Tableau 15 : Doses chez les enfants (de 6 ans à moins de 18 ans)<sup>a</sup> – TEVA-ATAZANAVIR en capsules en association avec le ritonavir**

Poids corporel		Dose de TEVA-ATAZANAVIR (mg)	Dose de ritonavir <sup>b</sup> (mg)
(kg)	(lb)		
de 15 à moins de 20	de 33 à moins de 44	150	100 <sup>c</sup>
de 20 à moins de 40	de 44 à moins de 88	200	100
au moins 40	au moins 88	300	100

<sup>a</sup> TEVA-ATAZANAVIR doit être pris une fois par jour, en même temps que ritonavir, une fois par jour, avec des aliments.

<sup>b</sup> Ritonavir en capsules, comprimés ou sous forme liquide.

<sup>c</sup> Chez les enfants qui pèsent de 15 kg à moins de 20 kg et qui sont incapables d'avalier 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 de TEVA-ATAZANAVIR recommandée est de 400 mg (sans ritonavir), administrée une fois par jour, avec des aliments. TEVA-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 H<sub>2</sub> 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 l'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 l'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 l'atazanavir est administré en concomitance avec l'éfavirenz, TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.

Didanosine : Lorsque TEVA-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.

Fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF) : Si TEVA-ATAZANAVIR est administré en concomitance avec du ténofovir DF, on recommande au patient de prendre 300 mg de TEVA-ATAZANAVIR et 100 mg de ritonavir avec 300 mg de ténofovir DF (ensemble, sous forme de doses uniques, avec des aliments). Les données issues d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de l'atazanavir en association avec le ritonavir, sans le ténofovir DF, sont limitées. TEVA-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 TEVA-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 de TEVA-ATAZANAVIR et de 100 mg de ritonavir doit être administrée. TEVA-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. TEVA-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**

TEVA-ATAZANAVIR devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée.

Chez les patients atteints 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. TEVA-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux patients atteints d'une atteinte hépatique grave (classe C de Child Pugh). L'association atazanavir et ritonavir n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques et est déconseillée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets hépatiques/biliaires).

### **Femmes enceintes**

TEVA-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 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'atazanavir avec une dose de 100 mg de ritonavir une fois par jour est recommandée lorsque l'atazanavir est administré en concomitance avec un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> *ou* du ténofovir DF. Les données sont insuffisantes pour recommander une dose d'atazanavir avec *à la fois* un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> *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 1200 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 : Système cardiovasculaire, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Electrocardiogramme.)

## **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 d'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, et après l'administration d'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**

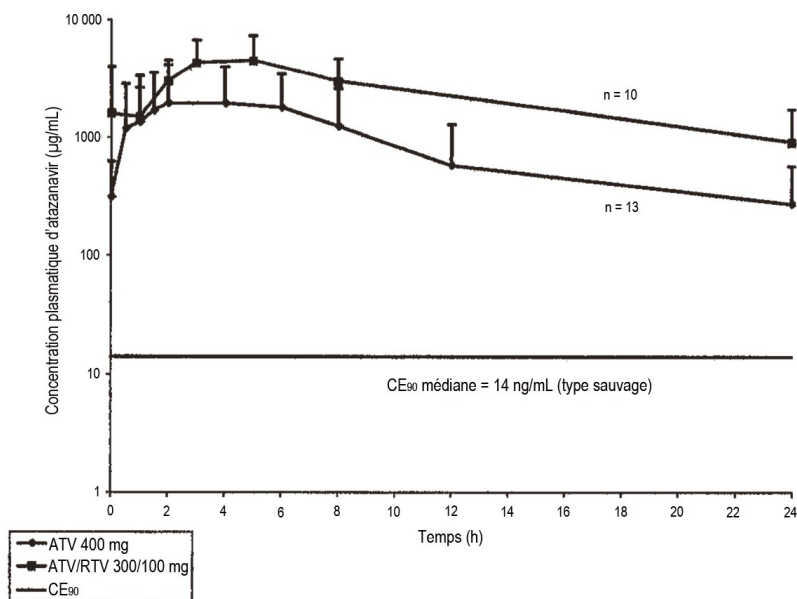
Paramètre	400 mg, une fois par jour		300 mg avec ritonavir 100 mg une fois par jour	
	Sujets en bonne santé (n = 14)	Patients infectés par le VIH (n = 13)	Sujets en bonne santé (n = 28)	Patients infectés par le VIH (n = 10)
$C_{max}$ (ng/mL) Moyenne géométrique (CV %)  Moyenne (ET)	5199 (26) 5358 (1371)	2298 (71) 3152 (2231)	6129 (31) 6450 (2031)	4422 (58) 5233 (3033)
$T_{max}$ (h) Médiane	2,5	2,0	2,7	3,0
ASC (ng h/mL) Moyenne géométrique (CV %) Moyenne (ET)	28 132 (28) 29 303 (8263)	14 874 (91) 22 262 (20 159)	57 039 (37) 61 435 (22 911)	46 073 (66) 53 761 (35 294)
Demi-vie (h) Moyenne (ET)	7,9 (2,9)	6,5 (2,6)	18,1 (6,2) <sup>a</sup>	8,6 (2,3)
$C_{min}$ (ng/mL) Moyenne géométrique (CV %) Moyenne (ET)	159 (88) 218 (191)	120 (109) 273 (298) <sup>b</sup>	1227 (53) 1441 (757)	636 (97) 862 (838)

### 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<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 d'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 d'atazanavir avec des aliments permet d'augmenter sa biodisponibilité et de réduire la variabilité pharmacocinétique.

L'administration concomitante d'atazanavir et de ritonavir avec des aliments optimise la biodisponibilité de l'atazanavir. L'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg d'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 d'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.

## Metabolisme

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 <sup>14</sup>C-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 1793 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 <sup>2</sup> d'atazanavir avec 100 mg/m <sup>2</sup> 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 [min.-max.]	200 [150-400]	400 [250-500]
C <sub>max</sub> en ng/mL Moyenne géométrique (CV %)	4451 (33)	3711 (46)
ASC en ng•h/mL Moyenne géométrique (CV %)	42 503 (36)	44 970 (34)
C <sub>min</sub> en ng/mL Moyenne géométrique (CV %)	535 (62)	1090 (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 <sup>e</sup> trimestre (n = 9)	3 <sup>e</sup> trimestre (n = 20)	Post-partum <sup>a</sup> (n = 36)
C <sub>max</sub> en ng/mL Moyenne géométrique (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
ASC en ng•h/mL Moyenne géométrique (CV %)	34 399,1 (37)	34 251,5 (43)	60 532,7 (33)
C <sub>min</sub> en ng/mL <sup>b</sup> Moyenne géométrique (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> La C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub> moyenne de l'atazanavir a été inférieure de 9 %, l'ASC a été supérieure de 19 % et la C<sub>min</sub> a été supérieure de 96 % chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave qui n'étaient pas sous hémodialyse (n = 10) par rapport aux sujets de même âge, poids et sexe présentant une fonction rénale normale. L'hémodialyse n'a produit aucune élimination importante de l'atazanavir. Lors d'une séance de dialyse de 4 heures, 2,1 % de la dose administrée a été éliminée. Les sujets sous hémodialyse semblaient présenter des niveaux d'exposition inférieurs par rapport aux sujets en bonne santé et aux insuffisants rénaux qui n'étaient pas sous hémodialyse. Lorsque l'atazanavir a été administré immédiatement après la dialyse chez des sujets sous hémodialyse (n = 10), les moyennes géométriques de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> de l'ATV ont été 42 %, 37 % et 54 % moins élevées, respectivement, par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale. Lorsque l'atazanavir a été administré 2 heures avant une séance d'hémodialyse de 4 heures, les moyennes géométriques de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> 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<sub>(0-∞)</sub> moyenne a été de 42 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne de l'atazanavir chez les patients atteints 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 l'atazanavir en association avec le ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. TEVA-ATAZANAVIR ne doit pas être administré aux patients atteints d'une atteinte hépatique grave. TEVA-ATAZANAVIR en association avec le ritonavir est déconseillé chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Les capsules TEVA-ATAZANAVIR doivent être conservées entre 15 °C et 30 °C.

## **FORME PHARMACEUTIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les capsules TEVA-ATAZANAVIR (sulfate d'atazanavir) destinées à l'administration orale contiennent des concentrations de sulfate d'atazanavir équivalentes à 150 mg, à 200 mg et à 300 mg d'atazanavir ainsi que les ingrédients inactifs suivants : crospovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. L'enveloppe des capsules est constituée des ingrédients inactifs suivants : gélatine, AD&C bleu n°2 et dioxyde de titane (pour toutes les teneurs), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (300 mg seulement). L'encre d'impression est constituée des ingrédients inactifs suivants : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, propylène glycol et gomme laque (pour toutes les teneurs). Les capsules TEVA-ATAZANAVIR sont conditionnées en flacons de PEHD contenant 60 capsules.

### Capsule de 150 mg

Capsule opaque composée d'une coiffe bleu foncé et d'un corps bleu pâle portant l'inscription « 150 » en noir.

### Capsule de 200 mg

Capsule opaque composée d'une coiffe bleue et d'un corps bleu portant l'inscription « 200 » en noir.

### Capsule de 300 mg

Capsule opaque composée d'une coiffe rouge et d'un corps bleu portant l'inscription « 300 » en noir.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

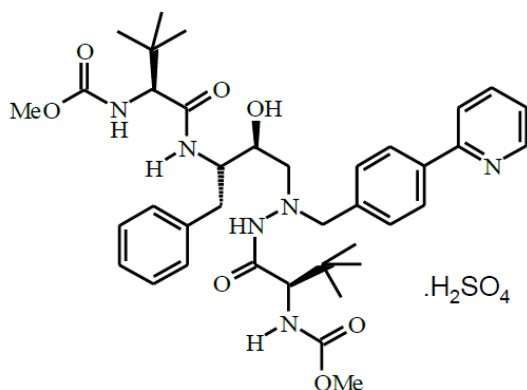
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : 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-acide pentaazatétradécanedioïque diméthyl ester, sulfate

Formule moléculaire :  $C_{38}H_{54}N_6O_{11}S$

Formule développée :



Masse moléculaire : 802,93 g/mol

#### Propriétés physicochimiques

Description : Le sulfate d'atazanavir est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle.

Solubilité : Légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau.

pH : pH d'une solution aqueuse à 1 % : 1,99

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de bioéquivalence

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de sulfate d'atazanavir à 300 mg — TEVA-ATAZANAVIR (Teva Canada Limitée, Canada) et REYATAZ<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb, Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à double insu et à répartition aléatoire, portant sur deux traitements administrés selon deux séquences et étalée sur deux périodes, au cours de laquelle des sujets de sexe féminin et de sexe masculin en bonne santé (n = 44) ont reçu par voie orale une dose postprandiale unique de 300 mg.

Atazanavir (1 x 300 mg) D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng*h/mL)	8062,0 8972,0 (42,7)	8386,1 9443,9 (43,4)	96,1	89,7 – 103,0
ASC <sub>I</sub> (ng*h/mL)	8522,0 9415,5 (42,1) <sup>#</sup>	8700,8 9765,1 (43,3)	97,9	92,2 – 104,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1525,8 1656,9 (35,4)	1613,9 1791,4 (37,9)	94,5	83,9 – 106,6
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,5 (2,0-16,0)	4,0 (2,0-10,0)		
t <sub>1/2</sub> <sup>¶</sup> (h)	6,0 (24,2) <sup>#</sup>	5,9 (25,3)		

\* Capsules TEVA-ATAZANAVIR (sulfate d'atazanavir) à 300 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Capsules REYATAZ<sup>®</sup> (sulfate d'atazanavir) à 300 mg (Bristol-Myers Squibb Canada, Canada) achetées au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

<sup>#</sup> n = 43

### 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 l'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/mm<sup>3</sup> (intervalle de 2 à 810 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,94 log<sub>10</sub> copies/mL (intervalle de 2,60 à 5,88 log<sub>10</sub> 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	Atazanavir à 300 mg + ritonavir à 100 mg (QD) avec ténofovir DF/emtricitabine (QD) <sup>a</sup> (n = 440)		Lopinavir à 400 mg + ritonavir à 100 mg (BID) avec ténofovir DF/emtricitabine (QD) <sup>a</sup> (n = 443)	
	48 semaines	96 semaines	48 semaines	96 semaines
Répondeurs <sup>b</sup>	78 % <sup>c</sup>	75 % <sup>d</sup>	76 % <sup>c</sup>	69 % <sup>d</sup>
Échec de la réponse virologique <sup>e</sup>				
Rebonds	13 %	9 %	10 %	11 %
Absence de suppression jusqu'à la 48 <sup>e</sup> ou 96 <sup>e</sup> semaine	4 % 9 %	7 % 2 %	4 % 6 %	9 % 1 %
Décès	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Abandons en raison d'effets indésirables	2 %	3 %	3 %	5 %
Abandons pour d'autres motifs <sup>f</sup>	6 %	12 %	9 %	15 %

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

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

<sup>c</sup> 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]).

<sup>d</sup> 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]).

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

<sup>f</sup> 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 ≥ 100 000 copies/mL) était comparable dans les groupes sous atazanavir/ritonavir (164 patients sur 223, 74 % à la 48<sup>e</sup> semaine et 165 patients sur 223, 74 % à la 96<sup>e</sup> semaine) et sous lopinavir/ritonavir (161 patients sur 222, 73 % à la 48<sup>e</sup> semaine et 149 patients sur 222, 67 % à la 96<sup>e</sup> semaine). L'augmentation médiane du nombre de cellules CD4+ par rapport aux valeurs initiales a été de 191 cellules/mm<sup>3</sup> à 48 semaines et de 261 cellules/mm<sup>3</sup> à 96 semaines dans le groupe sous atazanavir/ritonavir et de 200 cellules/mm<sup>3</sup> à 48 semaines et de 273 cellules/mm<sup>3</sup> à 96 semaines dans celui sous lopinavir/ritonavir.

**Étude AI424-034 : Comparaison de l'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 l'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/mm<sup>3</sup> (intervalle : de 64 à 1424 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 de 4,8 log<sub>10</sub> copies/mL (intervalle de 2,2 à 5,9 log<sub>10</sub> copies/mL).

Le principal paramètre d'évaluation 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<sup>e</sup> semaine.

Après 48 semaines, la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL était semblable dans le groupe sous 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<sup>e</sup> 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 l'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/mm<sup>3</sup> dans le groupe sous atazanavir et de 160 cellules/mm<sup>3</sup> dans celui sous éfavirenz.

**Tableau 1 : Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines (étude AI424-034)**

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

- <sup>a</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>®</sup> HIV-1 Monitor<sup>MC</sup>, version 1.0 ou 1.5 selon la région géographique.
- <sup>b</sup> Cas de rebond viral et incapacité du traitement à procurer un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/mL jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine.
- <sup>c</sup> 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.
- <sup>d</sup> Association à dose fixe : 150 mg de lamivudine et 300 mg de zidovudine, deux fois par jour.

### Étude AI424-008 : Comparaison entre l'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, l'atazanavir à 600 mg, une fois par jour et le nelfinavir à 1250 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 l'atazanavir à deux doses différentes (400 mg et 600 mg, une fois par jour) (n = 181 et 195, respectivement) au nelfinavir (1250 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/mm<sup>3</sup> (intervalle de 4 à 1003 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1, était de 4,7 log<sub>10</sub> copies/mL (intervalle de 1,8 à 5,9 log<sub>10</sub> copies/mL).

**Table 2 : Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines (étude AI424-008)**

Résultat	Atazanavir 400 mg, QD, + lamivudine + stavudine (n = 181)	Nelfinavir 1250 mg, BID, + lamivudine + stavudine (n = 91)
Répondeurs selon l'analyse TRWPF <sup>a</sup>	65 % (31 %)	59 % (38 %)
Échec de la réponse virologique <sup>b</sup>	23 %	35 %
Rebonds	11 %	14 %
Absence de suppression jusqu'à la 48 <sup>e</sup> semaine	12 %	21 %
Décès ou évolution de la maladie	2 %	-
Abandons en raison d'effets indésirables	4 %	3 %
Abandons pour d'autres motifs <sup>c</sup>	4 %	2 %

- <sup>a</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>®</sup> HIV-1 Monitor<sup>MC</sup>, version 1.0 ou 1.5 selon la région géographique.
- <sup>b</sup> 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<sup>e</sup> semaine.
- <sup>c</sup> 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 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/mm<sup>3</sup> dans le groupe recevant 400 mg d'atazanavir et de 211 cellules/mm<sup>3</sup> 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 l'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 l'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/mm<sup>3</sup> (intervalle de 54 à 1210 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,14 log<sub>10</sub> copies/mL (intervalle de 2,60 à 5,87 log<sub>10</sub> copies/mL). D'après les résultats de l'analyse à la 24<sup>e</sup> semaine, on a offert aux patients du volet sous 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<sup>e</sup> semaine et la valeur initiale (efficacité) et la modification en pourcentage du taux de cholestérol LDL, à jeun, à la 48<sup>e</sup> semaine par rapport à la valeur initiale (innocuité). À la 48<sup>e</sup> semaine du traitement, 57 % des patients recevant l'atazanavir avaient obtenu une suppression virale > 1 log<sub>10</sub> (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 atazanavir (67 % vs 45 % et 51 % vs 32 %).

D'après les résultats de cette étude, l'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, l'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<sup>e</sup> 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 d'atazanavir, une fois par jour, et de ritonavir, une fois par jour, 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 l'atazanavir (300 mg, une fois par jour) en association avec le ritonavir (100 mg, une fois par jour) et l'atazanavir (400 mg, une fois par jour) en association avec le saquinavir en capsules de gélatine molle (1200 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/mm<sup>3</sup> (intervalle de 14 à 1543 cellules/mm<sup>3</sup>) et le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1, de 4,40 log<sub>10</sub> copies/mL (intervalle de 2,6 à 5,9 log<sub>10</sub> copies/mL). Le principal paramètre d'évaluation de cette étude a été la différence pondérée dans le temps entre le taux d'ARN du VIH à la 48<sup>e</sup> semaine et la valeur initiale.

Les données d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de l'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 paramètre d'évaluation lié à l'efficacité à la 48<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> semaine, le taux d'ARN du VIH avait baissé en moyenne de 1,93 log<sub>10</sub> c/mL sous ATV 300-RTV et de 1,87 log<sub>10</sub> 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<sup>e</sup> 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 d'atazanavir/ritonavir et du lopinavir/ritonavir en ce qui a trait au paramètre d'évaluation 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)\*<sup>a</sup>**

Résultat	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 <sub>10</sub> copies/mL) <sup>a,b,c</sup>	-1,93	-1,87
Changement moyen du nombre de cellules CD4 par rapport à la valeur initiale (cellules/mm <sup>3</sup> ) <sup>d</sup>	110	121
Pourcentage de patients randomisés répondant au traitement <sup>e</sup>	53 %	54 %
Taux d'ARN du VIH < 400 copies/mL <sup>a</sup>	36 %	42 %
Taux d'ARN du VIH < 50 copies/mL <sup>a</sup>		

- \* Les données d'essais cliniques contrôlés sur l'innocuité de l'atazanavir en association avec le ritonavir sans ténofovir DF sont limitées. (Voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.)
- <sup>a</sup> Dosage Roche Amplicor<sup>®</sup> HIV-1 Monitor<sup>MC</sup>, version 1.5.
- <sup>b</sup> Selon les données sur les patients pour lesquels on disposait des mesures du taux d'ARN du VIH au départ et à la 48<sup>e</sup> semaine (atazanavir + ritonavir, n = 90; lopinavir + ritonavir, n = 99).
- <sup>c</sup> Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité défini dans le protocole.
- <sup>d</sup> Selon les données des patients pour lesquels existent des mesures du nombre de cellules CD4 au départ et à la 48<sup>e</sup> semaine (atazanavir + ritonavir, n = 83; lopinavir + ritonavir, n = 94).
- <sup>e</sup> L'analyse TRWPF (réponse au traitement sans échec antérieur) définit comme répondants 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<sup>e</sup> 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 l'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 l'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 l'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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> semaine par rapport aux valeurs initiales était de 171 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviral et de 116 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients ayant déjà reçu un antirétroviral. L'efficacité de l'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 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 l'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que 13 des 21 femmes (62 %) traitées par l'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 l'atazanavir à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que quatre des 20 nourrissons (20 %) nés de femmes traitées par l'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 1793 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  $\mu\text{M}$  (isoforme CYP3A4) et de 1,9  $\mu\text{M}$ . 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 TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR en association avec le 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 6 $\beta$ -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  $C_{\text{max}}$  et la  $C_{\text{min}}$  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 <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				$C_{\text{max}}$	ASC	$C_{\text{min}}$
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	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)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
stavudine (d4T)	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) <sup>b</sup>	400 mg, j 8 (avec des aliments)	400 mg, 1 f.p.j., j 2-8	34	1,03 (0,93, 1,14)	0,99 (0,91, 1,08)	0,98 (0,89, 1,08)
	400 mg, j 19 (avec des aliments)	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 9-19	31	1,04 (1,01, 1,07)	1,00 (0,96, 1,03)	0,87 (0,82, 0,92)
diltiazem	180 mg, 1 f.p.j., j 7-11 et j 19-23	400 mg, 1 f.p.j., j 1-11	30	1,04 (0,96, 1,11)	1,00 (0,95, 1,05)	0,98 (0,90, 1,07)
éfavirenz	600 mg, 1 f.p.j., j 7-20	400 mg, 1 f.p.j., j 1-20	27	0,41 (0,33, 0,51)	0,26 (0,22, 0,32)	0,07 (0,05, 0,10)
éfavirenz et ritonavir	éfavirenz 600 mg, 1 f.p.j., 2 h après l'atazanavir et ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., en même temps que l'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 <sup>c</sup>	400 mg, 1 f.p.j., j 1-12 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	400 mg, 1 f.p.j., (soir) j 1-6, j 7-12 <sup>d</sup>	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 <sup>c,e</sup>	300 mg, 1 f.p.j./ ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 1-20 <sup>c,e</sup>	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) <sup>m,n</sup>	18	0,91 (0,84, 0,99)	0,90 (0,82, 0,98)	0,81 (0,69, 0,94)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
	40 mg 1 f.p.j. (soir), 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) (12 h après la dose de famotidine du soir) <sup>n</sup>	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 famotidine du matin) <sup>n</sup>	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)
glécaprévir / pibrentasvir	300 mg de glécaprévir	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j.	12	≥ 4,06 <sup>g</sup> (3,15, 5,23)	≥ 6,53 <sup>g</sup> (5,24, 8,14)	≥ 14,3 <sup>g</sup> (9,85, 20,7)
	120 mg de pibrentasvir	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg	12	≥ 1,29 <sup>g</sup> (1,15, 1,45)	≥ 1,64 <sup>g</sup> (1,48, 1,82)	≥ 2,29 <sup>g</sup> (1,95, 2,68)
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 <sup>f,g</sup>	200 mg 2 f.p.j., jours 1-23	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 4 à 13, puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 14-23	23, 22 <sup>h</sup>	0,72 (0,60, 0,86)	0,58 (0,48, 0,71)	0,28 (0,20, 0,40)
				1,02 (0,85, 1,24)	0,81 (0,65, 1,02)	0,41 (0,27, 0,60)
oméprazole	40 mg, 1 f.p.j., j 7-12 <sup>i</sup>	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)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
	40 mg, 1 f.p.j., j 11-20 <sup>i</sup>	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) <sup>o,p</sup>	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) <sup>q,r</sup>	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 <sup>j</sup>	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 <sup>k</sup>	300 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 9-16	400 mg, 1 f.p.j., avec des aliments j 1-16	34	0,79 (0,73, 0,86)	0,75 (0,70, 0,81)	0,60 (0,52, 0,68)
ténofovir DF <sup>k</sup> et ritonavir	ténofovir DF <sup>k</sup> 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 <sup>l</sup> (0,50, 1,05)	0,75 <sup>l</sup> (0,58, 0,97)	0,77 <sup>l</sup> (0,54, 1,10)
voriconazole (Sujets porteurs d'au moins un allèle CYP2C19 fonctionnel)	200 mg 2 f.p.j., j 2-3, 22-30; 400 mg 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j. j 11-30	20	0,87 (0,80, 0,96)	0,88 (0,82, 0,95)	0,80 (0,72, 0,90)
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

<sup>a</sup> N = nombre de sujets

<sup>b</sup> Le 8<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour, on a administré simultanément la ddI entérosoluble à 400 mg et l'atazanavir à 400 mg, avec des aliments.

<sup>c</sup> Administration simultanée.

<sup>d</sup> Administration 10 heures après la famotidine et deux heures avant.

- <sup>e</sup> L'administration d'atazanavir à 300 mg et du ritonavir à 100 mg, une fois par jour, en concomitance avec la famotidine à 40 mg, deux fois par jour, a entraîné une moyenne géométrique de la  $C_{max}$  d'atazanavir similaire à celle obtenue lors de l'administration en monothérapie 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.
- <sup>f</sup> L'étude a été menée auprès de patients infectés par le VIH.
- <sup>g</sup> 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.
- <sup>h</sup> 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.
- <sup>i</sup> L'oméprazole a été administré à jeun, deux heures avant l'atazanavir.
- <sup>j</sup> 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 :  $C_{max} = 6129$  ng/mL,  $ASC = 57\,039$  ng·h/mL et  $C_{min} = 1227$  ng/ml.
- <sup>k</sup> Fumarate de ténofovir disoproxil (ténofovir DF). On a observé des résultats similaires lors d'études où le ténofovir DF et l'atazanavir étaient administrés à 12 heures d'intervalle.
- <sup>l</sup> Rapport de l'association atazanavir-ritonavir-ténofovir DF sur l'association atazanavir-ritonavir. L'administration de 300 mg d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir produit une exposition à l'atazanavir plus élevée qu'une dose de 400 mg d'atazanavir (voir la note g).
- <sup>m</sup> 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 DF à 300 mg.
- <sup>n</sup> L'association atazanavir/ritonavir/ténofovir DF a été administrée après un repas léger.
- <sup>o</sup> 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.
- <sup>p</sup> L'association atazanavir à 300 mg et ritonavir à 100 mg une fois par jour administrée à un intervalle de 12 heures par rapport à la dose quotidienne de 20 mg d'oméprazole a produit une augmentation de la moyenne géométrique de l'ASC (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 d'atazanavir administrée une fois par jour sans oméprazole (jours 1 à 6 de l'étude).
- <sup>q</sup> L'oméprazole à 20 mg a été administré 30 minutes avant un repas léger le matin et l'association 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.
- <sup>r</sup> L'association 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 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.

**Tableau 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 <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				$C_{max}$	ASC	$C_{min}$



Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
acétaminophène	1 g 2 f.p.j., j 1-20	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)
buprénorphine	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	buprénorphine : 1,37 norbuprénorphine : 16,1	buprénorphine : 1,67 norbuprénorphine : 2,05	buprénorphine : 1,69 norbuprénorphine : 2,01
	une dose d'entretien stable de naloxone par jour	400 mg 1 f.p.j. x 5 jours	10	buprénorphine : 1,64 norbuprénorphine : 1,36	buprénorphine : 1,93 norbuprénorphine : 1,76	buprénorphine : 1,99 norbuprénorphine : 1,64
clarithromycine	500 mg, 2 f.p.j., j 7-10 et j 18-21	400 mg, 1 f.p.j., j 1-10	21	1,50 (1,32, 1,71) OH- clarithromycine : 0,28 (0,24, 0,33)	1,94 (1,75, 2,16) OH- clarithromycine : 0,30 (0,26, 0,34)	2,60 (2,35, 2,88) OH- clarithromycine : 0,38 (0,34, 0,42)
didanosine (ddI) (comprimés tamponnés) plus stavudine (d4T)	ddI : 200 mg x 1 dose d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose en même temps que ddI et d4T	31	ddI : 0,92 (0,84, 1,02) d4T : 1,08 (0,96, 1,22)	ddI : 0,98 (0,92, 1,05) d4T : 1,00 (0,97, 1,03)	n.d. d4T : 1,04 (0,94, 1,16)
didanosine (ddI) (capsules à granules entérosolubles) <sup>b</sup>	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) désacétyl- diltiazem : 2,72 (2,44, 3,03)	2,25 (2,09, 2,16) désacétyl- diltiazem : 2,65 (2,45, 2,87)	2,42 (2,14, 2,73) désacétyl- diltiazem : 2,21 (2,02, 2,42)
éthinyll estradiol et noréthindrone <sup>c</sup>	Ortho-Novum <sup>®</sup> 7/7/7, 1 f.p.j., j 1-29	400 mg, 1 f.p.j., j 16-29	19	éthinyll estradiol : 1,15 (0,99, 1,32) noréthindrone : 1,67 (1,42, 1,96)	éthinyll estradiol : 1,48 (1,31, 1,68) noréthindrone : 2,10 (1,68, 2,62)	éthinyll estradiol : 1,91 (1,57, 2,33) noréthindrone : 3,62 (2,57, 5,09)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
éthinyll estradiol & norgestimate <sup>d</sup>	Tri-Cyclen® 1 f.p.j., jours 1-28, puis Tri-Cyclen® LO 1 f.p.j., jours 29- 42 <sup>e</sup>	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 29-42	13	éthinyll estradiol : 0,84 (0,74, 0,95) 17-déacétyl norgestimate : <sup>f</sup> 1,68 (1,51, 1,88)	éthinyll estradiol : 0,81 (0,75, 0,87) 17-déacétyl norgestimate : <sup>f</sup> 1,85 (1,67, 2,05)	éthinyll estradiol : 0,63 (0,55, 0,71) 17-déacétyl norgestimate : <sup>f</sup> 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.		≥ 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.		≥ 1,29 g (1,15, 1,45)	≥ 1,64 g (1,48, 1,82)	≥ 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 <sup>g</sup> 0,91 (0,84, 1,0) total : 0,85 (0,78, 0,93)	(R)-méthadone <sup>g</sup> 1,03 (0,95, 1,10) total : 0,94 (0,87, 1,02)	(R)-méthadone <sup>g</sup> 1,11 (1,02, 1,20) total : 1,02 (0,93, 1,12)
névirapine <sup>h,i</sup>	200 mg 2 f.p.j., jours 1 à 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)	1,25 (1,17, 1,34)	1,32 (1,22, 1,43)
		1,21 (1,11, 1,32)		1,26 (1,17, 1,36)	1,35 (1,25, 1,47)	
oméprazole <sup>j</sup>	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 <sup>k</sup> j 11-20	3	1,18 (0,94, 1,48) 25-O-désacétyl-rifabutine : 8,20 (5,90, 11,40)	2,10 (1,57, 2,79) 25-O-désacétyl-rifabutine : 22,01 (15,97, 30,34)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-désacétyl-rifabutine : 75,6 (30,1, 190,0)
	150 mg 2 fois/semaine., jours 1-15	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., jours 1-17	7	2,49 <sup>l</sup> (2,03, 3,06) 25-O-désacétyl-rifabutine : 7,77 (6,13, 9,83)	1,48 <sup>l</sup> (1,19, 1,84) 25-O-désacétyl-rifabutine : 10,90 (8,14, 14,61)	1,40 <sup>l</sup> (1,05, 1,87) 25-O-désacétyl-rifabutine : 11,45 (8,15, 16,10)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
rosiglitazone <sup>m</sup>	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)	1200 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 / voxilaprèvir	400 mg de sofosbuvir en dose unique	300 mg / 100 mg de ritonavir en dose unique	15	1.29 (1.09, 1.52) sofosbuvir métabolite GS-331007 1.05 (0.99, 1.12)	1.40 (1.25, 1.57) sofosbuvir métabolite GS-331007 1.25 (1.16, 1.36)	s. .o
	100 mg de velpatasvir en dose unique	300 mg / 100 mg de ritonavir en dose unique	15	1,29 (1,07, 1,56)	1,93 (1,58, 2,36)	s. .o
	100 mg de voxilaprèvir en dose unique	300 mg / 100 mg de ritonavir en dose unique	15	4,42 (3,65, 5,35)	4,31 (3,76, 4,93)	s. .o
ténofovir DF <sup>n</sup>	300 mg 1 f.p.j., avec des aliments j 9-16 et j 24-30	400 mg 1 f.p.j., avec des aliments j 1-16	33	1,14 (1,08, 1,20)	1,24 (1,21, 1,28)	1,22 (1,15, 1,30)
	300 mg 1 f.p.j., j 1-7 (après-midi) j 25-34 (après-midi) <sup>n</sup>	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. j 25-34 (matin) <sup>o</sup>	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 mg 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 11-30	20	0,90 (0,78, 1,04)	0,67 (0,58, 0,78)	0,61 (0,51, 0,72)
voriconazole (Sujets non porteurs d'un allèle CYP2C19 fonctionnel)	50 mg 2 f.p.j., j 2-3, 22-30; 100 mg 2 f.p.j. j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 11-30	8	4,38 (3,55, 5,39)	5,61 (4,51, 6,99)	7,65 (5,71, 10,2)

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance/ posologie	Dose d'atazanavir/ posologie	N <sup>a</sup>	Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament avec/sans atazanavir administré en concomitance; aucun effet = 1,00		
				C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>
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 glucuronide : 0,95 (0,88, 1,02)	lamivudine : 1,03 (0,98, 1,08) Zidovudine : 1,05 (0,96, 1,14) Zidovudine glucuronide : 1,00 (0,97, 1,03)	lamivudine : 1,12 (1,04, 1,21) zidovudine : 0,69 (0,57, 0,84) zidovudine glucuronide : 0,82 (0,62, 1,08)

f.p.j. = fois par jour

- a. N = nombre de sujets
- b. Le 8<sup>e</sup> et le 19<sup>e</sup> jour, on a administré simultanément la ddI entérosoluble à 400 mg et l'atazanavir à 400 mg, avec des aliments.
- c. Jusqu'à ce que la dose d'éthinylestradiol à 25 µg en association avec l'atazanavir soit normalisée par rapport à la dose d'éthinylestradiol à 35 µg sans atazanavir, les rapports des moyennes géométriques (intervalles de confiance à 90 %) pour la C<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> 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<sup>®</sup>. Ortho Tri-Cyclen<sup>®</sup> contient 35 µg d'éthinylestradiol. Ortho Tri-Cyclen<sup>®</sup> 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 glécaprèvir et pibrentasvir.
- 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 l'atazanavir, le septième jour; le 20<sup>e</sup> 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 (ténofovir DF). On a observé des résultats similaires lors d'études où le ténofovir DF et l'atazanavir étaient administrés à 12 heures d'intervalle.
- p. L'administration du ténofovir DF et de l'atazanavir a été temporairement espacée de 12 heures.
- s. o. Sans objet.

## 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 l'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 l'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 l'atazanavir renforcé par le ritonavir et l'atazanavir non renforcé* : Dans l'étude AI424-089, on a comparé l'atazanavir à 300 mg, une fois par jour, associé au ritonavir à 100 mg, à l'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<sup>a</sup> à la 96<sup>e</sup> semaine de l'étude AI424-089 : Comparaison entre l'atazanavir renforcé par le ritonavir et l'atazanavir non renforcé : patients répartis aléatoirement**

	Atazanavir à 300 mg + ritonavir à 100 mg (n = 95)	Atazanavir à 400 mg (n = 105)
Échec de la réponse virologique (≥ 50 copies/mL) à la 96 <sup>e</sup> 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 <sup>e</sup> semaine	0/5 (0 %) <sup>b</sup>	4/17 (24 %) <sup>b</sup>
Isolats associés à un échec de la réponse virologique avec apparition d'une substitution 150L à la 96 <sup>e</sup> semaine <sup>c</sup>	0/5 (0 %) <sup>b</sup>	2/17 (12 %) <sup>b</sup>
Isolats associés à un échec de la réponse virologique avec résistance à la lamivudine à la 96 <sup>e</sup> semaine	2/5 (40 %)	11/17 (65 %) <sup>b</sup>

- <sup>a</sup> Les cas d'échec de la réponse virologique comprenaient les patients n'ayant jamais obtenu de suppression virologique jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine et faisant toujours partie de l'étude à la 96<sup>e</sup> 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.
- <sup>b</sup> Pourcentage d'isolats provenant de patients ayant connu un échec de la réponse virologique, pour lesquels on détenait des données génotypiques et phénotypiques.
- <sup>c</sup> Regroupement de substitutions 150I/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 <sup>a</sup>	Réponse virologique = ARN du VIH < 400 copies/mL <sup>b</sup>	
	ATV/RTV (n = 110)	LPV/RTV (n = 113)
<b>Au moins 3 mutations primaires entraînant une résistance aux IP, y compris<sup>c</sup> :</b>	75 % (6/8)	50 % (3/6)
D30N	19 % (3/16)	33 % (6/18)
M36I/V	24 % (4/17)	23 % (5/22)
M46I/L/T	31 % (5/16)	31 % (5/16)
I54V/L/T/M/A	34 % (10/29)	39 % (12/31)
A71V/T/I/G	14 % (1/7)	38 % (3/8)
G73S/A/C/T	47 % (7/15)	44 % (7/16)
V77I	29 % (6/21)	27 % (7/26)
V82A/F/T/S/I	11 % (1/9)	33 % (2/6)
I84V/A	63 % (5/8)	67 % (4/6)
N88D	10 % (2/21)	44 % (11/25)
L90M		
<b>Nombre de mutations primaires initiales entraînant une résistance aux IP<sup>a</sup></b>	58 % (64/110)	59 % (67/113)
Tous les patients, per protocole	75 % (50/67)	75 % (50/67)
0–2 mutations	41 % (14/34)	43 % (12/28)
3–4 mutations	0 % (0/9)	28 % (5/18)
5 mutations et plus		

<sup>a</sup> Les mutations primaires comprennent toute modification en D30, V32, M36, M46, I47, G48, I50, I54, A71, G73, V77, V82, I84, N88 et L90.

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

<sup>c</sup> 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 l'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 <sup>a</sup>	Réponse virologique = ARN du VIH < 400 copies/mL <sup>b</sup>	
	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)

<sup>a</sup> Facteur multiplicatif du changement de la sensibilité *in vitro*, comparativement au type sauvage de référence.

<sup>b</sup> 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 1600 mg/kg. Chez la souris, des doses de 800 et de 1600 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 1600 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<sup>e</sup> 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 1600 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 minime 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 minime 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 (CI<sub>50</sub> > 30 µM), et une inhibition modérée du courant calcium (CI<sub>50</sub> = 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 œstral sans entraîner d'effet sur l'accouplement ou la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez des rats et des lapins à des doses toxiques pour la mère. Lors de l'évaluation du développement prénatal et postnatal chez le rat, l'atazanavir a produit une réduction transitoire du poids corporel des ratons à une dose toxique pour la mère. Les concentrations systémiques d'atazanavir entraînant une toxicité pour la mère étaient au moins égales, voire légèrement supérieures, à celles observées chez des sujets humains recevant 400 mg une fois par jour.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

On a mené des études sur le pouvoir cancérogène 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 1200 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 MI, *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, November 30, 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, August 13, 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. Une étude comparative de biodisponibilité (étude n° 2013-3319) portant sur les capsules TEVA-ATAZANAVIR à 300 mg et les capsules REYATAZ<sup>®</sup> à 300 mg a été réalisée chez des sujets non à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
16. Monographie de REYATAZ<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb Canada. N° de contrôle de la présentation : 236039. Date de révision : 28 avril 2020.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TEVA-ATAZANAVIR**  
Capsules d'atazanavir  
(sous forme de sulfate d'atazanavir)

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

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

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

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-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. TEVA-ATAZANAVIR aide à inhiber la protéase du VIH, une enzyme dont le virus a besoin pour se multiplier. TEVA-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.

#### Les effets de ce médicament :

TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR parce que vous êtes infecté par le VIH, le virus qui cause le sida. TEVA-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.

TEVA-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 que TEVA-ATAZANAVIR ne guérit pas l'infection par le VIH; il est possible que vous continuiez d'être atteint 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 TEVA-ATAZANAVIR.

Le traitement par TEVA-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.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si TEVA-ATAZANAVIR est 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 de TEVA-ATAZANAVIR (voir « Les ingrédients non médicinaux sont »).
- Si vous avez ou avez déjà eu 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\*), du lomitapide (JUXTAPID\*), de la lurasidone (LATUDA\*) avec du ritonavir (NORVIR\*), du pimozide (ORAP\*), de l'indinavir (CRIXIVAN\*), de l'elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER\*), de 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 TEVA-ATAZANAVIR.
- Si vous prenez des produits médicinaux renfermant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), puisqu'ils risquent d'entraîner une baisse de l'efficacité de TEVA-ATAZANAVIR et l'apparition d'une résistance à cet agent.
- VFEND\* (voriconazole), utilisé pour traiter les infections fongiques, n'est pas recommandé avec TEVA-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, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire).

#### L'ingrédient médicinal est :

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

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Les ingrédients non médicinaux comprennent la crospovidone, le lactose monohydraté et le stéarate de magnésium.

L'enveloppe des capsules est constituée des ingrédients inactifs suivants : gélatine, AD&C bleu n°2 et dioxyde de titane (pour toutes les teneurs), oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (300 mg seulement). L'encre de l'inscription contient les ingrédients inactifs suivants : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, propylène glycol et gomme laque (pour toutes les teneurs).

**Les formes pharmaceutiques sont :**

Capsules à prendre par la bouche (voie orale).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-ATAZANAVIR si :

- vous êtes atteint d'une maladie du foie, parce qu'il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de TEVA-ATAZANAVIR;
- vous faites de l'intolérance au lactose, parce que les capsules de TEVA-ATAZANAVIR en contiennent une petite quantité. Ces faibles quantités sont peu susceptibles de provoquer des symptômes d'intolérance;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir, ou si vous allaitez;
- vous présentez un problème cardiaque.

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

- On a signalé des cas de modification des battements du cœur (changements du rythme cardiaque). Communiquez avec un professionnel de la santé si vous avez des étourdissements ou des vertiges. Ces symptômes pourraient indiquer un trouble cardiaque.
- Si vous êtes atteint 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 liés à la formation de calculs rénaux (une douleur sur le côté, du

sang dans l'urine, des douleurs quand vous urinez), appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

- TEVA-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'information, voir la section PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES.**

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

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

Certaines femmes enceintes ont connu des effets secondaires graves lorsqu'elles ont pris de l'atazanavir en association avec d'autres médicaments, appelés analogues des nucléosides. Vous et votre médecin devrez décider si le traitement par TEVA-ATAZANAVIR est approprié dans votre cas. Si vous prenez TEVA-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 TEVA-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'atazanavir en association avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH. Cet effet secondaire 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. On recommande aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter en raison du risque de transmission du virus à leur nourrisson par le lait maternel.

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

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

de 3 mois.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

TEVA-ATAZANAVIR peut interagir avec d'autres médicaments, y compris les médicaments vendus sans ordonnance. Avant de prendre TEVA-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. TEVA-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.

TEVA-ATAZANAVIR ne doit pas être pris avec l'indinavir (CRIVAN\*), étant donné que ces deux agents élèvent parfois le taux de bilirubine dans le sang (une hausse du taux sanguin de bilirubine pouvant provoquer un jaunissement de la peau et du blanc des yeux). TEVA-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 « Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament ».

Si vous prenez des comprimés tamponnés de didanosine (VIDEX\*) ou des antiacides, prenez TEVA-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 de TEVA-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 de TEVA-ATAZANAVIR ou des autres médicaments que vous prenez :

- La warfarine (COUMADIN\* un anticoagulant);
- TEVA-ATAZANAVIR administré en concomitance avec le ritonavir et l'un des anticoagulants suivants : dabigatran (PRADAXA\*), édoxaban (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 félodipine (PLENDIL\*), le vérapamil (COVERA-HS ou ISOPTIN SR\*);
- Les contraceptifs oraux; TEVA-ATAZANAVIR peut altérer l'innocuité et l'efficacité des contraceptifs hormonaux comme la pilule contraceptive. **Consultez votre professionnel de la santé 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\*);
- Les 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 TEVA-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 de TEVA-ATAZANAVIR avec cette association n'est pas recommandée;
- L'éfavirenz;
- Le midazolam (sous forme injectable);
- L'atorvastatine (LIPITOR\*); il existe un risque accru d'effets secondaires graves si vous prenez TEVA-ATAZANAVIR avec cet hypocholestérolémiant;
- Le sildénafil (VIAGRA\*) ou tadalafil (CIALIS\*), utilisés pour traiter la dysfonction érectile. Avant de prendre du sildénafil ou du tadalafil avec TEVA-ATAZANAVIR, parlez à votre médecin des interactions médicamenteuses et des effets secondaires possibles. Il diminuera peut-être votre dose de sildénafil ou de tadalafil si vous prenez TEVA-ATAZANAVIR. Le vardénafil ne devrait pas être administré avec TEVA-ATAZANAVIR. Si vous prenez ensemble du sildénafil ou, du tadalafil et TEVA-ATAZANAVIR, vous êtes davantage exposé aux effets secondaires 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 de TEVA-ATAZANAVIR en association avec le tadalafil (ADCIRCA\*), lorsqu'utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, est déconseillée;
- TEVA-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);
- Le bosentan (TRACLEER\*), lorsque cet agent est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire;
- Les médicaments pour traiter la dépendance aux opiacés:

- buprénorphine (SUBOXONE\*);
- L'antibiotique clarithromycine (BIAXIN\*);
- La 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);
- La lurasidone (LATUDA\*), lorsque cet agent est pris avec du ritonavir;
- La quétiapine (SEROQUEL\*), utilisée pour traiter la schizophrénie et les troubles bipolaires.

D'autres médicaments peuvent interagir avec TEVA-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 de TEVA-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 renseignements relatifs à la posologie.

**Ne pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte.**

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

Vous devez prendre TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR sans avoir d'abord consulté votre médecin.

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

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

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

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

### Surdosage :

Si vous croyez qu'une personne dont vous prenez soin ou vous-même avez pris une trop grande quantité de TEVA-ATAZANAVIR, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de 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.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVA-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 TEVA-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 de TEVA-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.

TEVA-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.) Communiquez avec un professionnel de la santé 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 êtes atteint 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 TEVA-ATAZANAVIR.
- **Éruption cutanée.** Une éruption cutanée (rougeurs et démangeaisons) survient parfois chez les patients qui prennent de l'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 TEVA-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).** Communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé si vous avez des étourdissements ou des vertiges. Ces symptômes pourraient indiquer un trouble 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

TEVA-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 TEVA-ATAZANAVIR. Si vous avez des questions ou des inquiétudes, ou si vous voulez un complément d'information au sujet de TEVA-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 PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Éruption cutanée (rougeur et démangeaison)	✓		
Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		✓	
<b>Peu fréquent</b>			
Nausées fréquentes, vomissements et douleurs à l'estomac (effets plus fréquents chez les femmes, particulièrement en cas de fort embonpoint)		✓	
<b>Cas de fréquence inconnue relevés après la mise en marché</b>			

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
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)			✓
Éruption cutanée et enflure du visage ou de la langue			✓

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ATAZANAVIR :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 12 avril 2021