

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT

**P<sup>r</sup>REYATAZ<sup>MD</sup>**  
Capsules d'atazanavir

Capsules à 200 mg et à 300 mg d'atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir), pour administration orale

Inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1

Bristol-Myers Squibb Canada  
Montréal, Canada

Date de l'autorisation initiale :  
3 décembre 2003

Date de révision :  
31 août 2023

<sup>MD</sup> de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Numéro de contrôle : 272597

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<a href="#">1 INDICATIONS</a>	2023-08
<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS,</a>	2023-08
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	2023-08

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT 2

### TABLE DES MATIÈRES ..... 2

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ ..... 4

<b>1</b>	<b>INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1	Enfants.....	4
1.2	Personnes âgées.....	4
<b>2</b>	<b>CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1	Considérations posologiques .....	6
4.2	Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4	Administration .....	8
4.5	Dose omise.....	8
<b>5</b>	<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>8</b>
<b>6</b>	<b>FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
7.1	Populations particulières.....	15
7.1.1	Femmes enceintes.....	15
7.1.2	Femmes qui allaitent .....	16
7.1.3	Enfants.....	16
7.1.4	Personnes âgées .....	16
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>17</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	17

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	17
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants .....	21
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	22
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	23
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	31
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>32</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	32
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	32
9.4	Interactions médicament-médicament .....	35
9.5	Interactions médicament-aliment .....	61
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	61
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>61</b>
10.1	Mode d'action .....	61
10.2	Pharmacodynamie .....	61
10.3	Pharmacocinétique .....	61
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>66</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>67</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>68</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>68</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>69</b>
14.1	Études cliniques par indication .....	69
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>80</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>84</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT .....</b>	<b>87</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

REYATAZ (sulfate d'atazanavir) est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus pesant au moins 20kg.

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 REYATAZ/ritonavir (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le nombre de mutations primaires initiales dues à l'usage d'inhibiteurs de la protéase influence la réponse virologique à REYATAZ/ritonavir (voir [15 MICROBIOLOGIE, Résistance](#)).

(Voir, [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [15 MICROBIOLOGIE, Résistance](#).)

#### 1.1 Enfants

Enfants (de 6 à < 18 ans et pesant au moins 20 kg): D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de REYATAZ dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

La dose est calculée en fonction du poids corporel et ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il n'existe aucune recommandation posologique pour les enfants de moins de 6 ans.

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans): Les études cliniques sur REYATAZ 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.

### 2 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 [4 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

L'administration de REYATAZ 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**.

<b>Tableau 1 – Médicaments dont l'administration en concomitance avec REYATAZ est contre-indiquée<sup>0</sup></b>	
<b>Classe de médicaments</b>	<b>Médicaments faisant partie de la classe dont l'administration en concomitance avec REYATAZ est contre-indiquée</b>
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 apalutamide
Antiplaquettaires	ticagrélor
Antipsychotiques	lurasidone (lorsque pris avec le 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> )
Hypolipémiants : Inhibiteurs de la réduction de la HMG-CoA	lovastatine, simvastatine
Autres hypolipémiants :	lomitapide
Inhibiteurs de la PDE5	sildénafil <sup>b</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 15** pour de plus amples renseignements.

<sup>b</sup> Voir le **Tableau 16** pour l'apixaban et le rivaroxaban administrés en concomitance avec REYATAZ sans le ritonavir.

<sup>c</sup> Voir le **Tableau 16** pour ce qui est de l'interaction avec le sildénafil lorsque cet agent est utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Traitement concomitant : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Ritonavir : L'efficacité et l'innocuité de REYATAZ 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 REYATAZ en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF, sont limitées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Éfavirenz - Patients non traités antérieurement :

Si REYATAZ est administré en concomitance avec l'éfavirenz, REYATAZ 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 REYATAZ en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.

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

Ténofovir DF : Si REYATAZ est administré en concomitance avec du ténofovir DF, on recommande au patient de prendre 300 mg de REYATAZ et 100 mg de ritonavir avec 300 mg de ténofovir DF (ensemble, sous forme de doses unquotidiennes, avec des aliments). Les données issues d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de REYATAZ en association avec le ritonavir, sans le ténofovir DF, sont limitées. REYATAZ sans ritonavir ne devrait pas être administré en concomitance avec le ténofovir DF (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Dose recommandée chez l'adulte

Patients non traités antérieurement

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

OU

- REYATAZ 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

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

#### **Dose recommandée chez les enfants (de 6 à < 18 ans)**

Tel qu'indiqué au Tableau 2, la dose de REYATAZ 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 de REYATAZ doivent être prises avec des aliments. En raison de données insuffisantes, il n'existe aucune recommandation posologique relative à REYATAZ 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.

<b>Tableau 2 – Doses chez les enfants (de 6 ans à moins de 18 ans)<sup>a</sup> - REYATAZ en capsules en association avec le ritonavir</b>			
<b>Poids corporel</b>		<b>Dose de REYATAZ</b>	<b>Dose de ritonavir<sup>b</sup></b>
<b>(kg)</b>	<b>(lb)</b>	<b>(mg)</b>	<b>(mg)</b>
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> REYATAZ doit être pris une fois par jour, en même temps que le ritonavir, une fois par jour, avec des aliments

<sup>b</sup> Le ritonavir en capsules, comprimés ou sous forme liquide

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 REYATAZ recommandée est de 400 mg (sans ritonavir), administrée une fois par jour, avec des aliments. REYATAZ 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.

#### **Ajustements 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 REYATAZ. 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 REYATAZ et de 100 mg de ritonavir doit être administrée. REYATAZ, 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.

REYATAZ avec ou sans ritonavir ne doit pas être administré aux patients traités par hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal et [10.3 Pharmacocinétique](#) Populations et états pathologiques particuliers).

### **Insuffisants hépatiques**

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

Chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et n'ayant jamais connu d'échec de la réponse virologique, il faudrait envisager de réduire la dose à 300 mg, une fois par jour. REYATAZ ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une atteinte hépatique grave (classe C de Child Pugh). L'association REYATAZ et ritonavir n'a pas été étudiée chez les insuffisants hépatiques et est déconseillée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Hépatique/Biliaire/Pancréatique et [10.3 Pharmacocinétique](#), Populations et états pathologiques particuliers).

### **Femmes enceintes**

REYATAZ 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 REYATAZ à 300 mg et ritonavir à 100 mg (voir Grossesse aux sections [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ÉTUDES 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 de REYATAZ avec une dose de 100 mg de ritonavir une fois par jour est recommandée lorsque REYATAZ 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 de REYATAZ 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.

## **4.4 Administration**

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

## **4.5 Dose omise**

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

## **5 SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez 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'électrocardiogramme (ECG), et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique contre une surdose d'atazanavir. Étant donné que l'atazanavir subit un métabolisme hépatique important et qu'il se lie fortement aux protéines, il est peu probable que la dialyse permette de retirer des quantités importantes de ce médicament.

L'expérience sur le surdosage aigu par l'atazanavir chez l'humain est limitée. Des volontaires en bonne santé ont pris des doses uniques allant jusqu'à 1 200 mg, sans manifester d'effets indésirables. Une surdose unique de 58,4 g d'atazanavir, que s'est administrée un patient atteint d'une infection par le VIH (146 fois la dose recommandée de 400 mg), a été associée à un bloc de branche bilatéral asymptomatique et à un allongement de l'intervalle PR. Ces manifestations se sont résolues spontanément. Aux fortes doses qui entraînent des expositions élevées au médicament, il arrive qu'on observe un ictère, résultant d'une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) sans que les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique soient modifiés, ou encore des troubles de la conduction cardiaque, y compris des allongements des intervalles PR et/ou QT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#), et [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiogramme](#): Effet sur les intervalles PR et QT).

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules REYATAZ (sulfate d'atazanavir) destinées à l'administration orale contiennent des concentrations de sulfate d'atazanavir équivalentes à 200 mg et à 300 mg.

**Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules de 200 mg et de 300 mg d'atazanavir	Les ingrédients inactifs : crospovidone, lactose monohydraté et stéarate de magnésium.  L'enveloppe des capsules est constituée des ingrédients inactifs suivants : gélatine, FD&C bleu n° 2 et dioxyde de titane (pour les deux teneurs), oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (300 mg seulement). REYATAZ est conditionné en flacons de PEHD contenant 60 capsules (200 mg) et 30 capsules (300 mg).

### Capsule de 200 mg

Capsule de gélatine dure avec coiffe et corps opaques bleus, portant les inscriptions « BMS », « 200 mg » et « 3631 » en blanc.

### Capsule de 300 mg

Capsule de gélatine dure avec coiffe opaque rouge et corps opaque bleu, portant les inscriptions « BMS »,

« 300 mg » et « 3622 » en blanc.

## 7 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.

### Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de REYATAZ 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. De plus, l'administration concomitante de REYATAZ 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 REYATAZ sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, répaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association REYATAZ/ritonavir et de substrats du CYP2C8. Consulter les renseignements thérapeutiques complets de NORVIR® pour connaître les autres interactions médicamenteuses potentielles liées au ritonavir. On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique entre l'atazanavir et les substrats du CYP2C19, du CYP2C9, du CYP2D6, du CYP2B6, du CYP2A6, du CYP1A2 et du CYP2E1 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En raison de l'inhibition du CYP3A4 par REYATAZ, l'administration concomitante de REYATAZ 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. REYATAZ 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 [9 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 REYATAZ en association avec le ritonavir sans ténofovir DF sont limitées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

## Cancérogénèse et mutagenèse

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

## 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 [5 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 REYATAZ (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). 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 A1424-045, on a observé un bloc AV du premier degré asymptomatique chez 5 % (6/118) des patients sous REYATAZ/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 REYATAZ 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), REYATAZ doit être utilisé avec précaution et seulement si les bienfaits l'emportent sur les risques. Il faut prendre des précautions particulières lorsque REYATAZ 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 [10 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 ECG est recommandée. Dans une étude pharmacocinétique portant sur l'atazanavir à 400 mg, une fois par jour, et l'aténolol à 50 mg, une fois par jour, on n'a observé aucun effet additif important de l'atazanavir et de l'aténolol sur l'intervalle PR. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose d'aténolol lorsque celui-ci est administré en même temps que l'atazanavir (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).)

Aucune autre étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur l'atazanavir et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR, y compris les bêta-bloquants (autres que l'aténolol), le vérapamil et la digoxine. On ne peut pas exclure un effet additif de l'atazanavir et de ces médicaments; par conséquent, la prudence s'impose lorsque l'atazanavir est administré avec ces agents, en particulier ceux qui sont métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex., le vérapamil) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Endocrinien/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.

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 REYATAZ.

### **Hématologique**

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

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Atteinte hépatique et toxicité : REYATAZ est principalement métabolisé par le foie; il faut user de prudence lorsqu'on administre ce médicament à des patients souffrant d'une atteinte hépatique, parce que les concentrations d'atazanavir pourraient s'en trouver augmentées (voir [4 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 REYATAZ et surveiller ces taux pendant le traitement. REYATAZ ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une atteinte hépatique grave. REYATAZ 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), liée à l'inhibition de l'UDP-glucuronosyl-transférase (UGT). Cette hyperbilirubinémie est généralement réversible à l'arrêt de l'administration de REYATAZ. 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 REYATAZ 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 [8 EFFETS 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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### **Immunitaire**

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été signalé chez des patients recevant des antirétroviraux, dont REYATAZ. 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 temps écoulé avant l'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 REYATAZ (voir 8.5 [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### **Rénal**

Insuffisance rénale : Chez les sujets en bonne santé, environ 7 % de la dose d'atazanavir est éliminée sous forme inchangée dans les urines. REYATAZ a été étudié chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale grave (n = 20), y compris ceux sous hémodialyse, à des doses multiples de 400 mg une fois par jour. On s'attend à ce que les effets de l'insuffisance rénale sur l'élimination de l'atazanavir chez les patients qui ne sont pas sous hémodialyse soient faibles. Des augmentations modérées de la clairance de l'atazanavir et des niveaux d'exposition plus faibles ont été observés chez les patients sous hémodialyse. REYATAZ 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10](#)

## [PHARMACOLOGIE CLINIQUE.](#))

**Néphropathie chronique** : On a signalé des cas de néphropathie chronique pendant la surveillance post-commercialisation chez des patients recevant un traitement par l'atazanavir, avec ou sans ritonavir. Certains ont eu une issue fatale chez des patients atteints d'une néphropathie chronique préexistante et d'autres ont nécessité le recours à l'hémodialyse chez des patients atteints ou non d'une néphropathie chronique préexistante. REYATAZ 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 REYATAZ.

**Néphrolithiase et cholélithiase** : On a signalé des cas de néphrolithiase et/ou de cholélithiase pendant la surveillance post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH recevant un traitement par l'atazanavir. 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.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

#### **Fertilité**

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).

#### **Sensibilité/résistance**

##### **Résistance**

Des isolats du VIH-1 moins sensibles à l'ATV ont été sélectionnés *in vitro* et ont également été obtenus de patients traités par l'ATV ou par l'association atazanavir/ritonavir (ATV/RTV). Des isolats du VIH-1 qui démontraient une résistance à l'ATV de 93 à 183 fois supérieure, provenant de trois souches virales différentes, ont été sélectionnés *in vitro* après 5 mois. Les mutations qui contribuaient à la résistance de ces VIH-1 à l'ATV comprenaient I50L, N88S, I84V, A71V et M46I. Des modifications au niveau des sites de clivage protéolytique ont également été relevées après la sélection du médicament. Les virus recombinants comportant la mutation I50L se multipliaient moins efficacement et présentaient une sensibilité *in vitro* accrue à d'autres inhibiteurs de la protéase (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 [15 MICROBIOLOGIE, Résistance](#)).

##### **Résistance croisée**

On a observé une résistance croisée entre les IP. Lors d'études cliniques sur l'ATV, les analyses phénotypiques et génotypiques initiales des isolats cliniques obtenus de sujets ayant déjà reçu des IP ont

montré que les isolats présentant une résistance croisée à plusieurs IP démontraient aussi une résistance croisée à l'ATV. Plus de 90 % des isolats présentant les mutations I84V ou G48V étaient résistants à l'ATV. Plus de 60 % des isolats contenant les mutations L90M, G73S/T/C, A71V/T, I54V, M46I/L ou une modification en V82 étaient résistants à l'ATV, de même que 38 % des isolats contenant la mutation D30N accompagnée d'autres modifications. Les isolats résistants à l'ATV démontraient également une résistance croisée à d'autres IP, avec plus de 90 % des isolats résistants à l'indinavir, au lopinavir, au nelfinavir, au ritonavir et au saquinavir, et 80 % des isolats résistants à l'amprénavir. Chez les patients traités antérieurement, les isolats viraux résistants aux IP qui contenaient la mutation I50L, en plus d'autres mutations associées à la résistance aux IP, démontraient également une résistance croisée à d'autres IP.

Les analyses génotypiques et/ou phénotypiques du virus avant le traitement 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 [15 MICROBIOLOGIE, Résistance croisée](#)).

## 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 REYATAZ. Dans les études cliniques, le temps médian écoulé avant l'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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement par REYATAZ 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 REYATAZ doit être abandonné s'il survient une éruption cutanée grave. 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 REYATAZ (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

**Femmes enceintes** : REYATAZ ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques pour le fœtus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 REYATAZ 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 REYATAZ au risque d'apparition d'une acidose lactique n'a pas été établie.

Une hyperbilirubinémie s'est souvent produite durant le traitement par REYATAZ. On ignore si l'administration de REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ, 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.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

Une étude chez des rates en lactation a révélé que l'agent était excrété dans le lait. En raison du risque de transmission du VIH et de réactions indésirables graves chez le nourrisson, il faut prévenir les mères qu'elles ne doivent pas allaiter si elles prennent REYATAZ.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (de 6 à < 18 ans) : REYATAZ 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 REYATAZ, 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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le profil d'innocuité observé chez les enfants était comparable au profil d'innocuité observé chez les adultes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'innocuité, l'activité et le profil pharmacocinétique de REYATAZ n'ont pas encore été établis chez les enfants âgés de 3 mois à moins de 6 ans.

### **7.1.4 Personnes âgées**

Personnes âgées (patients de 65 ans et plus) : Les études cliniques sur REYATAZ 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 REYATAZ 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.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des 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.

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### **Études cliniques chez les adultes**

On a évalué l'innocuité et la tolérabilité de REYATAZ administré en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études contrôlées chez 1 806 patients adultes ayant reçu REYATAZ à 400 mg, une fois par jour (1 151 patients, durée médiane de 52 semaines, durée maximale de 152 semaines), ou REYATAZ 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 REYATAZ 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 des patients recevant REYATAZ et, au moins, un INTI tel que présenté aux **Tableaux 5** et **6** (voir [7 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 REYATAZ à 300 mg avec ritonavir à 100 mg et REYATAZ à 400 mg (sans ritonavir) sont présentés aux **Tableaux 4** et **5**, respectivement.

<b>Tableau 4 – Quelques effets indésirables<sup>a</sup> d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients adultes n'ayant pas reçu de traitement antérieur<sup>b</sup>, étude AI424-138</b>		
	<b>Étude de phase III AI424-138</b>	
	<b>96 semaines<sup>c</sup> REYATAZ à 300 mg plus ritonavir à 100 mg (QD) et ténofovir DF plus emtricitabine<sup>d</sup> n = 441</b>	<b>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>
<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 REYATAZ.

<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.

<b>Tableau 5 – Effets indésirables<sup>a</sup> d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez ≥ 2 % des patients adultes jamais traités antérieurement<sup>b</sup>, études AI424-034, AI424-007 et AI424-008</b>				
	<b>Étude de phase III AI424-034</b>		<b>Études de phase II AI424-007, -008</b>	
	<b>64 semaines<sup>c</sup> REYATAZ à 400 mg, QD, + lamivudine + zidovudine<sup>e</sup>  n = 404</b>	<b>64 semaines<sup>c</sup> éfavirenz à 600 mg, QD, + lamivudine + zidovudine<sup>e</sup>  n = 401</b>	<b>120 semaines<sup>c,d</sup> REYATAZ à 400 mg, QD, + stavudine / lamivudine ou + stavudine / didanosine  n = 279</b>	<b>73 semaines<sup>c,d</sup> nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1 250 mg, BID, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine n = 191</b>
<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>				
Lipodystrophie	1 %	1 %	7 %	3 %
<b>Système nerveux</b>				
Insomnie	3 %	3 %	< 1 %	*
Étourdissements	2 %	7 %	< 1 %	*
Symptômes neurologiques périphériques	< 1 %	1 %	4 %	3 %
<b>Peau et annexes cutanées</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 REYATAZ ou l'agent de comparaison.

<sup>b</sup> Données relatives aux traitements comprenant REYATAZ.

<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 REYATAZ, sont présentés au **Tableau 6**.

<b>Tableau 6 – Effets indésirables<sup>a</sup> d'intensité modérée ou grave apparus en cours de traitement chez <math>\geq 2\%</math> des patients adultes traités antérieurement<sup>b</sup>, études AI424-043 et AI424-045</b>				
	<b>Étude de phase III AI424-43</b>		<b>Étude de phase III AI424-045**</b>	
	<b>48 semaines<sup>c</sup> REYATAZ à 400 mg, QD, + 2 INTI  n = 144</b>	<b>48 semaines<sup>c</sup> lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID<sup>d</sup>, + 2 INTI  n = 146</b>	<b>48 semaines<sup>c</sup> REYATAZ à 300 mg, QD, + ritonavir à 100 mg, QD, + ténofovir DF + INTI n = 119</b>	<b>48 semaines<sup>c</sup> lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID<sup>d</sup>, + ténofovir DF + INTI n = 118</b>
<b>Organisme entier</b>				
Céphalées	4 %	3 %	< 1 %	< 1 %
Fièvre	-	-	2%	*
<b>Appareil 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>Systeme nerveux</b>				
Symptômes neurologiques périphériques	2 %	5 %	< 1 %	3 %
Dépression	-	-	2 %*	*
<b>Peau et annexes cutanées</b>				
Éruptions cutanées	2 %	*	*	< 1 %

\* Effet non signalé dans ce groupe.

\*\* Remarque : Les données d'essais cliniques contrôlés menés sur l'innocuité de REYATAZ en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

<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 REYATAZ ou l'agent de comparaison.

<sup>b</sup> Données relatives aux traitements comprenant REYATAZ.

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

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

## 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

### Études cliniques chez les enfants

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

Le profil d'innocuité de REYATAZ 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  $< 2\%$  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 REYATAZ 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 REYATAZ/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 REYATAZ et ritonavir et aucun (0/50) de ceux sous lopinavir et ritonavir. Lors de l'étude AI424-045, 20 patients traités par REYATAZ 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 REYATAZ/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 REYATAZ et ritonavir et 6 % (1/18) de ceux sous lopinavir et ritonavir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

#### **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 REYATAZ

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 REYATAZ, ayant au moins un lien possible avec le traitement, et qui ne sont pas mentionnés aux **Tableaux 4, 5** ou **6** sont énumérés ci-dessous par appareil ou système.

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

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

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

#### **8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### **Conclusions de l'essai clinique**

###### Anomalies des constantes biologiques

Les pourcentages d'adultes jamais traités et traités antérieurement qui ont reçu une association comprenant REYATAZ à 300 mg avec ritonavir à 100 mg et REYATAZ à 400 mg (sans ritonavir) et chez lesquels on a observé des anomalies des constantes biologiques de grade 3-4 sont présentés aux **Tableaux 7, 8 et 9**. L'anomalie le plus fréquemment signalée chez les patients ayant reçu un traitement incluant REYATAZ 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 REYATAZ qu'avec les agents comparateurs. Cependant, on n'a pas montré les répercussions cliniques de ces données.

**Tableau 7 – Anomalies des constantes biologiques de grade 3-4, signalées chez ≥ 2 % des patients adultes n’ayant pas reçu de traitement antérieur<sup>a</sup>, étude AI424-138**

Variable	Limite <sup>c</sup>	Patients non traités antérieurement	
		Étude de phase III AI424-138	
		96 semaines <sup>b</sup> REYATAZ 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	<b>Supérieure</b>		
AST	≥ 5,1 X LSN	3 %	1 %
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 REYATAZ.

<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.



<b>Tableau 8 – 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</b>					
Variable	Limite <sup>d</sup>	Patients non traités antérieurement			
		Étude de phase III AI424-034		Études de phase II AI424-007, -008	
		64 semaines <sup>b</sup> REYATAZ 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> REYATAZ à 400 mg, QD, + stavudine + lamivudine ou + stavudine + didanosine  n = 279	73 semaines <sup>b,c</sup> nelfinavir à 750 mg, TID, ou à 1 250 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>				
Hémoglobine	< 8,0 g/L	5 %	3 %	< 1 %	4 %
Polynucléaires neutrophiles	< 750 cellules/mm <sup>3</sup>	7 %	9 %	3 %	7 %

\* Résultat non signalé dans ce groupe.

\*\* Remarque : Les données d’essais cliniques contrôlés menés sur l’innocuité de REYATAZ en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

<sup>a</sup> Données relatives aux traitements comprenant REYATAZ.

<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.

<b>Tableau 9 – Quelques anomalies des constantes biologiques de grade 3-4, signalées chez ≥ 2 % des patients adultes traités antérieurement<sup>a</sup>, études AI424-043 et AI424-045</b>					
Variable	Limite <sup>c</sup>	Patients traités antérieurement			
		Étude de phase III AI424-043		Étude de phase III AI424-045**	
		48 semaines <sup>b</sup>		48 semaines <sup>b</sup>	48 semaines <sup>b</sup>
		REYATAZ à 400 mg, QD, + 2 INTI  n = 144	lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID <sup>d</sup> , + 2 INTI  n = 146	REYATAZ 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	≥ 5,1 X LSN	3 %	3 %	3 %	3 %
ALT	≥ 5,1 X LSN	7 %	3 %	4 %	3 %
Bilirubine totale	≥ 2,6 x LSN	25 %	< 1 %	49 %	< 1 %
Lipase	≥ 2,1 x LSN	4 %	3 %	5 %	6 %
Créatine-kinase	≥ 5,1 x LSN	8 %	6 %	8 %	8 %
Hématologie	<b>Inférieure</b>				
Plaquettes	< 50 000/mm <sup>3</sup>	*	*	2 %	3 %
Polynucléaires neutrophiles	< 750 cellules/mm <sup>3</sup>	6 %	5 %	7 %	8 %

\* Résultat non signalé dans ce groupe.

\*\* Remarque : Les données d'essais cliniques contrôlés menés sur l'innocuité de REYATAZ en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

<sup>a</sup> Données relatives aux traitements comprenant REYATAZ.

<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 aux **Tableaux 10** et **11**, les changements intervenus dans les taux de lipides, d'insuline et de glucose, observés lors d'études menées chez des patients non traités antérieurement.

	REYATAZ/ritonavir <sup>a,b</sup>					Lopinavir/ritonavir <sup>b,c</sup>				
	Départ mmol/ L <sup>h</sup> n = 428 <sup>e</sup>	48 <sup>e</sup> semaine mmol/L <sup>h</sup> n = 372 <sup>e</sup>	48 <sup>e</sup> semai ne Change ment <sup>d,g</sup> n = 372 <sup>e</sup>	96 <sup>e</sup> semaine mmo/L <sup>h</sup> n = 342 <sup>e</sup>	96 <sup>e</sup> semaine changement <sup>d,g</sup> n = 342 <sup>e</sup>	Dépar t mmol /L <sup>h</sup> n = 424 <sup>e</sup>	48 <sup>e</sup> semaine mmol/L <sup>h</sup> n = 335 <sup>e</sup>	48 <sup>e</sup> semai ne Change ment <sup>d,g</sup> n = 335 <sup>e</sup>	96 <sup>e</sup> semaine mmo/L <sup>h</sup> n = 291 <sup>e</sup>	96 <sup>e</sup> semaine changement <sup>d,g</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> REYATAZ 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 REYATAZ/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 REYATAZ/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 variations pour les taux d’insuline et de glucose sont exprimées en valeurs absolues.

<sup>h</sup> Le taux d’insuline est exprimé en pmol/mL.

**Tableau 11 – Valeurs moyennes des taux de lipides, d’insuline et de glucose notées lors de l’étude AI424-034\***

	REYATAZ <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.

<sup>a</sup> REYATAZ 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Le taux d’insuline est exprimé en pmol/ml.

<sup>d</sup> Les variations pour les taux d’insuline et de glucose sont exprimées en valeurs absolues.

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

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

<sup>g</sup> À jeun.

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

On trouve aux **Tableaux 12, 13 et 14** 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.

<b>Tableau 12 – Valeurs moyennes des taux de lipides, d’insuline et de glucose de l’étude AI424-043*</b>						
	<b>REYATAZ<sup>a</sup></b>			<b>Lopinavir + ritonavir<sup>b</sup></b>		
	<b>Départ</b>	<b>48<sup>e</sup> semaine</b>		<b>Départ</b>	<b>48<sup>e</sup> semaine</b>	
	<b>mmol/l<sup>c</sup></b> <b>(n = 143<sup>e</sup>)</b>	<b>mmol/l<sup>c</sup></b> <b>(n = 101<sup>e</sup>)</b>	<b>Changement en %<sup>d,g</sup></b> <b>(n = 101<sup>e</sup>)</b>	<b>mmol/l<sup>c</sup></b> <b>(n = 144<sup>e</sup>)</b>	<b>mmol/l<sup>c</sup></b> <b>(n = 99<sup>e</sup>)</b>	<b>Changement en %<sup>d,g</sup></b> <b>(n = 99<sup>e</sup>)</b>
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.

<sup>a</sup> REYATAZ à 400 mg, une fois par jour, + 2 INTI.

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

<sup>c</sup> Le taux d’insuline est exprimé en pmol/ml.

<sup>d</sup> Les variations pour les taux d’insuline et de glucose sont exprimées en valeurs absolues.

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

<sup>f</sup> L’un des principaux paramètres d’évaluation de l’innocuité définis dans le protocole.

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

<sup>h</sup> À jeun.

**Tableau 13 – 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 <sup>c</sup>  (n = 112 <sup>c</sup> )	mmol/l <sup>c</sup> (n = 75 <sup>c</sup> )	Changement en % (n = 74)	mmol/l <sup>c</sup> (n = 108 <sup>c</sup> )	mmol/l <sup>c</sup> (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>e</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 REYATAZ en association avec le ritonavir sans le ténofovir DF sont limitées (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

<sup>a</sup> REYATAZ 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 variations pour les taux de glucose sont exprimées en valeurs absolues.

<sup>e</sup> À jeun.

<b>Tableau 14 – 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 REYATAZ<sup>a</sup> dans l’étude de longue durée AI424-044)*</b>				
	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.

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

*Organisme entier* : œdème

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

*Système gastro-intestinal* : pancréatite

*Fonction hépatique* : anomalies de la fonction hépatique

*Troubles hépatobiliaires* : cholélithiase, cholécystite, cholestase

*Système immunitaire* : œdème de Quincke

*Troubles métaboliques et nutritionnels* : hyperglycémie, diabète de type 2

*Appareil musculosquelettique* : arthralgie

*Fonction rénale* : néphrolithiase, néphrite interstitielle, néphropathie chronique

*Peau et-annexes cutanées* : prurit, alopecie, éruption maculopapuleuse

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1. L'administration concomitante de REYATAZ 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 REYATAZ sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, répaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association REYATAZ/ritonavir et de substrats du CYP2C8.

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

- Voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- Voir la liste des médicaments dont l'administration en concomitance avec REYATAZ est contre-indiquée ou déconseillée au **Tableau 15**.
- Voir la liste des principales interactions médicamenteuses établies ou possibles au **Tableau 16**.

### 9.2 Aperçu des 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 est un inhibiteur métabolique de l'isoenzyme CYP3A, dont la valeur  $K_{\text{inact}}$  est de 0,05 à 0,06  $\text{min}^{-1}$  et dont la valeur  $K_i$  est de 0,84 à 1,0  $\mu\text{M}$ .

L'administration concomitante d'atazanavir avec d'autres 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 l'activité du CYP3A4, tels que la rifampicine, peut augmenter la clairance de l'atazanavir entraînant une baisse de la concentration plasmatique de l'atazanavir et la réduction de son effet thérapeutique. En revanche, si l'atazanavir est administré avec d'autres médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4, sa concentration plasmatique peut s'élever (voir les **Tableaux 15 et 16**, [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

*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'atazanavir, et vice versa, sont résumés au **Tableau 17** et au **Tableau 18**.

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 REYATAZ sans ritonavir en concomitance avec des médicaments dont le métabolisme dépend fortement du CYP2C8 et dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel, répaglinide). On ne prévoit aucune interaction significative sur le plan clinique lors de l'administration concomitante de l'association REYATAZ/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 [2 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 de REYATAZ 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 sildénafil, tadalafil) sont prescrits à des patients recevant des inhibiteurs de la protéase, y compris REYATAZ. 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements destinés aux patients ainsi que les monographies intégrales du sildénafil et du tadalafil).

Le vardénafil ne devrait pas être administré en concomitance avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) (voir le **Tableau 15**).

Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, l'administration de sildénafil en concomitance avec REYATAZ est contre-indiquée, et l'administration du tadalafil en concomitance avec REYATAZ est déconseillée (voir le **Tableau 15**).

L'administration de la simvastatine et de la lovastatine avec REYATAZ est contre-indiquée (voir le **Tableau 15**). La prudence s'impose si des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris REYATAZ, sont administrés en même temps que d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase qui sont également métabolisés par l'isoenzyme CYP3A. Administrer la plus faible dose possible d'atorvastatine ou de rosuvastatine en association avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir) et surveiller le patient de près, ou considérer l'administration d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, comme la pravastatine ou la fluvastatine.

Le risque de myopathie, incluant la rhabdomyolyse, pourrait augmenter lorsque des inhibiteurs de la protéase du VIH, y compris REYATAZ, sont utilisés en association avec ces médicaments.

Le midazolam est fortement métabolisé par le CYP3A4. Même si l'administration concomitante de midazolam et de REYATAZ 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, REYATAZ ne devrait pas être administré en concomitance avec le midazolam à prise orale. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante de REYATAZ et de midazolam injectable. Si REYATAZ 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.

L'importance des interactions médicamenteuses liées au CYP3A4 (effet sur l'atazanavir ou sur le médicament administré en concomitance) peut changer lorsque REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir commande une surveillance clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée. Aucun effet significatif sur la concentration plasmatique de l'atazanavir n'a été associé à l'administration concomitante de REYATAZ/ritonavir et de buprénorphine. L'administration concomitante de buprénorphine et de REYATAZ sans ritonavir peut réduire de façon substantielle les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. REYATAZ sans ritonavir ne devrait pas être administré en concomitance avec la buprénorphine.

Une étude des interactions médicamenteuses portant sur des sujets sains a montré que le ritonavir entraîne une augmentation significative de l'exposition plasmatique au propionate de fluticasone, ce qui entraîne en retour une réduction significative des concentrations sériques de cortisol. On s'attend à ce que l'administration concomitante de l'association REYATAZ/ritonavir et de propionate de fluticasone produise les mêmes effets. Des effets généraux liés aux corticostéroïdes, comme le syndrome de Cushing et la suppression surrénale, ont été signalés, après la commercialisation, chez les patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone par inhalation ou par voie intranasale. Par conséquent, l'administration concomitante de propionate de fluticasone et de l'association REYATAZ/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'exposition à la rifabutine a augmenté de manière significative lors de l'administration concomitante d'atazanavir (avec ou sans ritonavir). Une surveillance accrue de la neutropénie doit être effectuée si ces

médicaments sont coadministrés. Il est recommandé de réduire la dose de la rifabutine (voir le **Tableau 16**).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments dont l'administration est contre-indiquée ou déconseillée en concomitance avec REYATAZ sont énumérés au **Tableau 15**. Les médicaments sujets à des interactions médicamenteuses importantes, établies ou possibles, sont présentés au **Tableau 16**. 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.

<b>Tableau 15 – Médicaments dont l'administration en concomitance avec REYATAZ est contre-indiquée ou déconseillée</b>	
<b>Classe thérapeutique : médicaments</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Antagonistes alpha <sub>1</sub> -adrénergiques : • alfuzosine	Agent CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque d'augmentation des concentrations d'alfuzosine pouvant entraîner une hypotension.
Anticoagulants : • Anticoagulants oraux directs (ACOD)  - rivaroxaban     - apixaban	REYATAZ/ritonavir : CONTRE-INDIQUÉ si l'association REYATAZ/ritonavir est administrée en concomitance avec le rivaroxaban en raison du risque d'hémorragie grave.  REYATAZ/ritonavir : CONTRE-INDIQUÉ si l'association REYATAZ/ritonavir est administrée en concomitance avec l'apixaban en raison du risque d'hémorragie grave.
Antiarythmiques : • quinidine	REYATAZ/ritonavir : Agent CONTRE-INDIQUÉ si REYATAZ est administré avec le ritonavir, en raison du risque de réactions graves ou menaçantes pour la vie, telles que les arythmies cardiaques.
Antinéoplasiques : • irinotécan  • apalutamide	L'administration concomitante d'irinotécan n'est pas recommandé. L'atazanavir inhibe l'UGT et peut entraver le métabolisme de l'irinotécan, entraînant l'accroissement des effets toxiques de ce dernier. CONTRE-INDIQUÉ: L'administration concomitante de l'apalutamide (un inducteur puissant de l'isoenzyme CYP344) et de REYATAZ avec ou sans ritonavir est contre-indiqué en raison du risque de diminution de l'exposition systémique à l'atazanavir et au ritonavir pouvant occasionner une perte subséquente de la réponse virologique et une résistance possible à la classe des inhibiteurs de la protéase (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Antimycobactériens : • rifampicine	CONTRE-INDIQUÉ car la rifampicine réduit considérablement les concentrations plasmatiques de l'atazanavir. Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence

	d'une résistance.
Antiplatelets ticagrélor  clopidogrel	CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque d'augmentation de l'activité antiplaquettaire du ticagrélor.  L'administration concomitante clopidogrel n'est pas recommandé en raison du risque de diminution de l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.
Antipsychotiques : • quétiapine  • lurasidone  • pimozide	L'administration concomitante de quétiapine et de REYATAZ est déconseillée. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par REYATAZ, 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.  CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions potentiellement sérieuses et/ou mortelles si REYATAZ est administré avec le ritonavir.  CONTRE-INDIQUÉ en raison du risque de réactions potentiellement sérieuses et/ou mortelles telles que des arythmies cardiaques.
Benzodiazépines : • triazolam	Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels, tels qu'une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : • bosentan	L'administration concomitante de bosentan et de REYATAZ sans ritonavir est déconseillée.
Dérivés de l'ergot • dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, méthylergonovine	Agents CONTRE-INDIQUÉS en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou potentiellement mortels, tels que la toxicité aiguë de l'ergot, caractérisée par un angospasme périphérique et l'ischémie des membres et d'autres tissus.
Inhibiteurs de la pompe à protons • oméprazole	L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec REYATAZ/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) a entraîné une réduction importante de l'exposition à l'atazanavir (diminution d'environ 75 % de l'ASC, de la $C_{max}$ et de la $C_{min}$ ). L'administration concomitante d'oméprazole (20 mg une fois par jour) avec une dose augmentée de REYATAZ/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a entraîné chez des volontaires en bonne santé une diminution d'environ 30 % de l'ASC, de la $C_{max}$ et de la $C_{min}$ de l'atazanavir par rapport à l'association

	<p>REYATAZ/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) sans oméprazole. Cette diminution de l'ASC, de la C<sub>max</sub> et de la C<sub>min</sub> n'a pas été atténuée lorsque la prise de la dose augmentée de REYATAZ/ 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 de REYATAZ et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante de REYATAZ 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 de REYATAZ 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>
<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-INDICATION : L'administration concomitante de REYATAZ 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-INDICATION : L'administration concomitante de REYATAZ avec l'association glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée en raison du risque accru d'élévation du taux d'ALT attribuable à une augmentation des concentrations plasmatiques de glécaprévir et de pibrentasvir.</p> <p>L'administration concomitante de l'association à dose fixe sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir avec REYATAZ a entraîné une augmentation de la concentration plasmatique de voxilaprévir. L'administration concomitante de voxilaprévir et de REYATAZ est déconseillée.</p>
<p>Hypolipémiants : Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lovastatine, simvastatine</li> </ul> <p>Autres hypolipémiants :</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 REYATAZ est administré en concomitance en raison du risque potentiel d'augmentation marquée du taux de transaminases et d'hépatotoxicité associé à l'augmentation des</p>

	concentrations plasmatiques de lomitapide. Le mécanisme d'interaction est l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses</a> ).
Stimulants des récepteurs $\beta$ -adrénergiques administrés par inhalation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• salmétérol</li> </ul>	L'administration concomitante de salmétérol et de REYATAZ 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 REYATAZ.
Inhibiteurs de la protéase : <ul style="list-style-type: none"> <li>• indinavir</li> </ul>	CONTRE-INDIQUÉ: REYATAZ 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 de REYATAZ et d'indinavir n'est pas recommandée.
Herbes médicinales : <ul style="list-style-type: none"> <li>• millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</li> </ul>	CONTRE-INDIQUÉ : Les patients prenant REYATAZ 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, ce qui pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.
Inhibiteurs de la PDE5 <i>Utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vardénafil</li> </ul> <i>Utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sildénafil</li> <li>• tadalafil</li> </ul>	Le vardénafil ne doit pas être administré en concomitance avec REYATAZ (avec ou sans ritonavir).  Le sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est CONTRE-INDIQUÉ en concomitance avec REYATAZ, car on n'a pas établi une dose sûre et efficace dans ce contexte.  L'administration concomitante de REYATAZ et de tadalafil utilisé pour le traitement de l'hypertension pulmonaire est déconseillée.  Il existe un risque accru d'effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5 lorsque ces agents sont administrés en concomitance avec REYATAZ.

**Tableau 16 – 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 de REYATAZ ou du médicament administré en concomitance	Commentaire clinique
<b>Antiviraux anti-virus de l'immunodéficience humaine</b>		
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• préparation de didanosine tamponnée</li>   <li>• préparation de didanosine entérosoluble</li> </ul>	↓ atazanavir  ↓ atazanavir ↓ didanosine	<p>L'administration simultanée avec REYATAZ n'a pas modifié l'exposition à la didanosine; toutefois, l'exposition à l'atazanavir a été sensiblement réduite lors de l'administration concomitante de REYATAZ et de comprimés de didanosine tamponnée (vraisemblablement en raison de la hausse du pH gastrique provoquée par le tampon présent dans les comprimés de didanosine). L'atazanavir devrait être administré avec des aliments, deux heures avant ou une heure après la préparation de didanosine tamponnée (qui doit être prise à jeun).</p> <p>En raison des différences sur le plan des restrictions alimentaires (la didanosine entérosoluble doit être prise à jeun et l'atazanavir avec de la nourriture), les deux médicaments devraient être administrés à des moments différents. La prise concomitante de la didanosine entérosoluble et de l'atazanavir, avec ou sans ritonavir, et d'un repas léger réduit l'exposition à la didanosine.</p>
Analogues nucléotidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ténofovir DF</li> </ul>	↓ atazanavir ↑ ténofovir	REYATAZ administré comme unique IP, sans ritonavir, pourrait être moins efficace en raison de la baisse des concentrations d'atazanavir chez les patients prenant REYATAZ et du ténofovir DF (voir le <a href="#">Tableau 17, 9 Interactions médicamenteuses</a> ). Si REYATAZ doit être administré avec le ténofovir DF, on recommande au patient de prendre REYATAZ à 300 mg et le ritonavir à 100 mg avec le ténofovir DF à 300 mg (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ). REYATAZ, administré sans le ritonavir, ne doit pas être administré en concomitance avec le ténofovir DF. L'atazanavir augmente les concentrations du ténofovir. Les concentrations plus élevées de ténofovir pourraient accentuer les effets indésirables associés à

		cet agent, dont les troubles rénaux. Les patients qui prennent l'atazanavir en association avec le ténofovir 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>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• éfavirenz</li> </ul>	↓ atazanavir	<p>L'éfavirenz réduit l'exposition à l'atazanavir (voir le <a href="#">Tableau17, 9 Interactions médicamenteuses</a>).</p> <p><b>Patients non traités antérieurement :</b> Si REYATAZ est administré en concomitance avec l'éfavirenz, REYATAZ 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 REYATAZ en concomitance avec l'éfavirenz chez les patients traités antérieurement, en raison de l'exposition réduite à l'atazanavir.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• névirapine</li> </ul>	↓ atazanavir	<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 REYATAZ en concomitance avec la névirapine.</p>
<p>Inhibiteurs de la protéase :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bocéprévir</li> </ul>	↓ atazanavir	<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 REYATAZ 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>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• saquinavir (capsules de gélatine molle)</li> </ul>	↑ saquinavir	<p>L'innocuité et l'efficacité de cette association médicamenteuse n'ont pas été établies. Lors d'une étude clinique, l'administration du saquinavir à 1 200 mg en association avec REYATAZ à 400 mg et le ténofovir DF à 300 mg (tous une fois par jour) plus un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, n'a pas été d'efficacité adéquate (voir <a href="#">14 ÉTUDES CLINIQUES</a>).</p>
	↑ atazanavir	



<ul style="list-style-type: none"> <li>• ritonavir</li> <li>• Autres inhibiteurs de la protéase</li> </ul>	<p>↑ autres IP</p>	<p>Si REYATAZ est administré en même temps que le ritonavir, on recommande au patient de prendre REYATAZ à 300 mg, une fois par jour, avec le ritonavir à 100 mg, une fois par jour, avec des aliments (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>). 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 de REYATAZ/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>		
<p>Antiacides et médicaments tamponnés</p>	<p>↓ atazanavir</p>	<p>On s'attend à ce que les concentrations plasmatiques d'atazanavir diminuent si des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, sont administrés avec REYATAZ. REYATAZ devrait être administré deux heures avant ces médicaments ou une heure après.</p>
<p>Antiarythmiques</p>	<p>↑ amiodarone, lidocaïne (systémique), quinidine</p>	<p>REYATAZ 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 REYATAZ. La quinidine est contre-indiquée lorsque REYATAZ est administré en association avec le ritonavir.</p>
<p>Anticoagulants</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistes de la vitamine K</li> <li>• Anticoagulants oraux directs (ACOD)</li> </ul>	<p>↑ warfarine</p> <p>↑ dabigatran, édoxaban</p>	<p>REYATAZ 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 de REYATAZ 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>↑ rivaroxaban</p> <p>↑ apixaban</p>	<p>L'administration concomitante de REYATAZ, 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 REYATAZ.</p> <p>L'administration concomitante de REYATAZ, 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 REYATAZ.</p>
Antidépresseurs	<p>↑ antidépresseurs tricycliques</p> <p>↑ trazodone</p>	<p>REYATAZ 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 REYATAZ.</p> <p>L'administration concomitante de la trazodone et de REYATAZ, 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 REYATAZ. Il faudrait envisager de réduire la dose de trazodone.</p>
<p>Antiépileptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamazépine</li> </ul>	<p>↓ atazanavir</p> <p>↑ carbamazépine</p>	<p>Les concentrations plasmatiques d'atazanavir pourraient diminuer lorsque la carbamazépine est administrée avec REYATAZ, sans le ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer la carbamazépine en concomitance avec REYATAZ sans le ritonavir. Le ritonavir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques de carbamazépine. Si les patients qui amorcent un traitement par REYATAZ/ritonavir ont atteint une dose stable de carbamazépine, il pourrait être nécessaire de diminuer la dose de carbamazépine.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• phénytoïne, phénobarbital</li> </ul>	<p>↓ atazanavir</p> <p>↓ phénytoïne</p> <p>↓ phénobarbital</p>	<p>Les concentrations plasmatiques d'atazanavir pourraient diminuer lorsque la phénytoïne ou le phénobarbital est administré avec REYATAZ, sans le</p>

		<p>ritonavir. Il n'est pas recommandé d'administrer la phénytoïne ou le phénobarbital en concomitance avec REYATAZ, sans le ritonavir. Le ritonavir pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de phénytoïne et de phénobarbital. Lorsque REYATAZ 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>Antiépileptiques (suite) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lamotrigine</li> </ul>	<p>↓ lamotrigine</p>	<p>L'administration de la lamotrigine en concomitance <b>avec</b> REYATAZ et le ritonavir pourrait diminuer les concentrations plasmatiques de lamotrigine. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de lamotrigine lorsque cette dernière est administrée en concomitance avec REYATAZ et le ritonavir. On ne prévoit pas que l'administration de la lamotrigine en concomitance avec REYATAZ, <b>sans</b> 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 REYATAZ sans le ritonavir.</p>
<p>Antifongiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kétoconazole, itraconazole</li> <li>voriconazole</li> </ul>	<p>↑ atazanavir ↑ ritonavir ↑ kétoconazole ↑ itraconazole</p> <p><b>REYATAZ/ritonavir chez les sujets porteurs de l'allèle CYP2C19 fonctionnel :</b></p> <p>↓ atazanavir ↓ voriconazole</p> <p><b>REYATAZ/ritonavir chez les sujets non porteurs de l'allèle CYP2C19 fonctionnel :</b></p> <p>↓ atazanavir ↑ voriconazole</p>	<p>L'administration concomitante de kétoconazole a seulement été étudiée avec REYATAZ 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 REYATAZ/ritonavir.</p> <p>Le voriconazole ne doit pas être administré à des patients recevant du REYATAZ et du ritonavir (100 mg une fois par jour), à moins qu'une évaluation des bienfaits et des risques pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler les effets indésirables associés au voriconazole et la perte d'efficacité du voriconazole ou de l'atazanavir lors de l'administration concomitante du voriconazole et du REYATAZ/ritonavir.</p> <p>L'administration de voriconazole avec REYATAZ (sans ritonavir) peut accroître les concentrations d'atazanavir; cependant, on ne dispose d'aucune</p>

		<p>donnée à ce sujet.</p> <p>L'administration concomitante de voriconazole et de ritonavir à dose élevée (400 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée en raison d'une réduction importante des concentrations plasmatiques de voriconazole et d'une possible perte d'efficacité. Veuillez consulter la monographie des produits NORVIR® et VFEND* pour de plus amples renseignements.</p>
<p>Antigoutteux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• colchicine</li> </ul>	↑ colchicine	<p>REYATAZ 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 REYATAZ. La colchicine est un substrat du CYP3A4.</p> <p><i>Posologie recommandée de colchicine lorsque cet agent est administré en concomitance avec REYATAZ :</i></p> <p><i>Traitement des crises de goutte :</i></p> <p>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></p> <p>Si le schéma posologique initial était de 0,6 mg <i>deux fois</i> par jour, on doit le faire passer à 0,3 mg une fois par jour.</p> <p>Si le schéma posologique initial était de 0,6 mg <i>une fois</i> par jour, on doit le faire passer à 0,3 mg une fois tous les deux jours.</p> <p><i>Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) :</i></p> <p>Dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée à raison de 0,3 mg deux fois par jour).</p>
<p>Antinéoplasiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>encorafénib</u></li> </ul>	↑ encorafénib	<p>L'administration concomitante d'encorafénib et de REYATAZ, avec ou sans ritonavir, doit être évitée en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'encorafénib et du risque subséquent d'effets indésirables graves tels que l'allongement de l'intervalle QT. Si la coadministration d'encorafénib et de REYATAZ, avec ou sans ritonavir, ne peut être</p>

		évitée, il convient de modifier la dose d'encorafénib comme recommandé pour la coadministration avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4, conformément aux renseignements thérapeutiques locaux.
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 de REYATAZ (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  <b>REYATAZ</b> ↑ lurasidone  <b>REYATAZ/ritonavir</b> ↑ lurasidone	REYATAZ ne doit pas être administré en concomitance avec la quétiapine. En raison de l'inhibition de CYP3A4 par REYATAZ, 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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</a> ).  <b>REYATAZ sans ritonavir</b> Si une administration concomitante est nécessaire, réduire la dose de lurasidone. Voir renseignements thérapeutiques de lurasidone pour l'usage en concomitance avec des inhibiteurs modérés de CYP3A4.  <b>REYATAZ/ritonavir</b> L'administration de lurasidone est CONTRE-INDIQUÉE.
Antiplaquettaires • prasugrel	↔ prasugrel	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque le prasugrel est administré en concomitance avec REYATAZ, avec ou sans ritonavir.
Benzodiazépines : midazolam injectable	↑ midazolam	Si REYATAZ 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 dose.
<p>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bosentan</li> </ul>	<p>↓ atazanavir ↑ bosentan</p>	<p>Le bosentan est métabolisé par le CYP3A4 et est un inducteur du CYP3A4. Il peut y avoir une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir lorsque le bosentan est administré en concomitance avec REYATAZ sans ritonavir. L'administration concomitante de bosentan et de REYATAZ sans ritonavir est déconseillée.</p> <p><i>Administration de bosentan chez les patients qui prennent l'association REYATAZ/ritonavir :</i></p> <p>Dans le cas des patients qui reçoivent l'association REYATAZ/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 REYATAZ/ritonavir chez les patients qui prennent le bosentan :</i></p> <p>Interrompre le traitement par le bosentan au moins 36 heures avant d'entreprendre le traitement par l'association REYATAZ/ritonavir. Au moins 10 jours après le début du traitement par l'association REYATAZ/ritonavir, reprendre le traitement par le bosentan à raison de 62,5 mg une fois par jour ou une fois tous les deux jours, selon la tolérance du patient.</p>
<p>Antagonistes du récepteur de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• élagolix</li> </ul>	<p>↑ élagolix</p>	<p>La prise concomitante d'élagolix à 200 mg deux fois par jour et de REYATAZ, avec ou sans ritonavir, pendant plus d'un mois n'est pas recommandée en raison du risque d'effets indésirables tels que la perte osseuse et l'élévation des transaminases hépatiques. Il convient de limiter à 6 mois l'utilisation concomitante d'élagolix à raison de 150 mg une fois par jour et de REYATAZ, avec ou sans ritonavir.</p>
<p>Inhibiteurs des canaux calciques</p>	<p>↑ diltiazem et diltiazem déacétylé</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'ECG est recommandée. L'administration de REYATAZ/ritonavir</p>

	<p>↑ féلودipine, nifédipine, nicardipine et vérapamil</p>	<p>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'ECG est recommandée.</p>
<p>Inhibiteurs de kinases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fostamatinib</li> </ul>	<p>↑ fostamatinib</p>	<p>L'utilisation concomitante de fostamatinib et de REYATAZ, avec ou sans ritonavir, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de R406, le métabolite actif du fostamatinib. Surveiller l'apparition de tout signe de toxicité attribuable à l'exposition au R406 qui pourrait entraîner des effets indésirables liés à la dose, comme une hépatotoxicité et une neutropénie. Une réduction de la dose de fostamatinib pourrait être requise.</p>
<p>Inhibiteurs de la PDE5</p>	<p>↑ sildénafil ↑ tadalafil ↑ vardénafil</p>	<p>L'administration concomitante de REYATAZ et d'inhibiteurs de la PDE5 n'a pas été étudiée. L'administration concomitante d'un inhibiteur de la protéase et d'un inhibiteur de la PDE5 devrait provoquer une importante élévation de la concentration de l'inhibiteur de la PDE5 et un plus grand nombre d'effets indésirables associés à l'inhibiteur de la PDE5, notamment l'hypotension, la syncope, les troubles visuels et le priapisme.</p> <p><u>1. Utilisation pour le traitement de la dysfonction érectile</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le vardénafil ne devrait pas être administré en concomitance avec REYATAZ (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 REYATAZ 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 REYATAZ avec ou sans ritonavir.</li> </ul> <p>Il faut utiliser ces agents avec prudence surveiller l'apparition d'effets indésirables.</p> <p><u>2. Utilisation pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'administration concomitante de sildénafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et de REYATAZ est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>, <a href="#">Tableau 1</a>).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'administration concomitante de REYATAZ et de tadalafil utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire est déconseillée (voir le <b>Tableau 15</b>).</li> </ul>
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 REYATAZ à 400 mg, une fois par jour, et de la famotidine à 40 mg, deux fois par jour. Cette baisse peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'émergence d'une résistance. Même si elle n'a pas été étudiée, on pourrait s'attendre à ce que l'administration de REYATAZ 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 de REYATAZ 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 de REYATAZ 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>▪ REYATAZ 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>▪ REYATAZ 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	<p>Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, pourrait augmenter lorsque des inhibiteurs de la protéase, dont REYATAZ, 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 REYATAZ (avec ou sans ritonavir) et surveiller le patient de près,</p>



		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 REYATAZ.
Dexaméthasone et autres corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues)	↓ atazanavir	L'utilisation concomitante de la dexaméthasone, ou tout autre corticostéroïde qui accroît l'activité du CYP3A4 peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de REYATAZ et l'apparition d'une résistance à l'atazanavir et/ou au ritonavir. Le recours à d'autres corticostéroïdes devrait être envisagé. L'administration concomitante de corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues) qui sont métabolisés par le CYP3A, surtout en cas de traitement de longue durée, peut augmenter le risque de développer des effets systémiques liés aux corticostéroïdes, incluant le syndrome de Cushing et une suppression de la fonction surrénalienne. Il convient de soupeser les bienfaits potentiels du traitement et les risques d'effets systémiques liés aux corticostéroïdes. Pour la coadministration par voie cutanée de corticostéroïdes sensibles à l'inhibition du CYP3A, se reporter aux renseignements posologiques du corticostéroïde pour connaître les conditions ou les utilisations qui augmentent son absorption générale. Le mécanisme d'interaction est l'induction du CYP3A4 par la dexaméthasone et l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.
Corticostéroïdes administrés par inhalation/par voie nasale (interaction avec le ritonavir)	↑ propionate de fluticasone	Chez des sujets en bonne santé, le ritonavir a accru de façon significative l'exposition plasmatique du propionate de fluticasone, ce qui a entraîné une baisse significative des concentrations sériques de cortisol. On s'attend à ce que l'administration concomitante de REYATAZ/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

		<p>également survenir lors de l'administration d'autres corticostéroïdes métabolisés par la voie du cytochrome P450 3A, tel que le budésônide. Par conséquent, l'administration concomitante de REYATAZ/ritonavir et du propionate de fluticasone ou d'autres glucostéroïdes administrés par inhalation ou par voie nasale et métabolisés par le CYP3A4 n'est pas recommandée, à moins que les bienfaits possibles du traitement l'emportent sur le risque d'effets systémiques causés par les corticostéroïdes. L'administration simultanée du propionate de fluticasone et de REYATAZ (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.</p>
Antibiotiques de type macrolides	<p>↑ clarithromycine ↓ 14-OH clarithromycine ↑ atazanavir</p>	<p>Des concentrations accrues de clarithromycine pourraient entraîner l'allongement de l'intervalle QTc; par conséquent, une réduction de 50 % de la dose de clarithromycine devrait être envisagée lorsque celle-ci est administrée en même temps que REYATAZ. De plus, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH clarithromycine, sont nettement réduites; envisager un autre traitement pour une indication autre que les infections dues au complexe <i>Mycobacterium avium</i>. La prudence est de mise tout au long de l'administration concomitante étant donné la forte incidence d'éruptions cutanées (20 %) observée durant l'essai pharmacocinétique mené chez des sujets volontaires bien portants. On n'a pas étudié les effets de l'administration concomitante de REYATAZ/ritonavir avec la clarithromycine.</p>
Contraceptifs oraux : éthinylestradiol et norgestimate ou noréthindrone	<p>↑ éthinylestradiol ↑ noréthindrone<sup>b</sup>  ↓ éthinylestradiol ↑ norgestimate<sup>c</sup></p>	<p>Les concentrations moyennes d'éthinylestradiol et de noréthindrone augmentent lors de l'administration concomitante de REYATAZ.</p> <p>L'administration de l'association REYATAZ/ritonavir avec l'éthinylestradiol et le norgestimate diminue la concentration moyenne d'éthinylestradiol et augmente la concentration moyenne de 17-déacétyl norgestimate, le métabolite actif du norgestimate. Si un contraceptif oral est administré avec l'association REYATAZ/ritonavir, on recommande que le contraceptif oral contienne au moins 30 µg d'éthinylestradiol. Si REYATAZ est administré sans</p>

		<p>ritonavir, le contraceptif oral ne doit pas contenir plus de 30 µg d'éthinylestradiol.</p> <p>Utiliser avec prudence puisqu'on ignore l'effet de l'augmentation de la concentration du progestatif et que le risque d'acné, de dyslipidémie et d'insulinorésistance pourrait être accru.</p> <p>L'administration concomitante de REYATAZ ou de l'association REYATAZ/ritonavir avec d'autres types de contraceptifs hormonaux (p. ex., timbre contraceptif, anneau vaginal contraceptif ou contraceptif injectable), avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que la noréthindrone ou le norgestimate ou avec des contraceptifs oraux contenant moins de 25 µg d'éthinylestradiol n'a pas été étudiée. Par conséquent, on recommande d'utiliser d'autres méthodes contraceptives.</p>
--	--	--

<sup>a</sup> Pour la gravité des interactions, voir la section [9 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 REYATAZ et la fluvastatine, la pravastatine, la dapsonne, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou l'érythromycine. L'administration de la méthadone en association avec REYATAZ chez des sujets traités à long terme par la méthadone n'a pas entraîné d'interactions pertinentes sur le plan clinique. REYATAZ n'interagit pas avec les substrats de l'isoenzyme CYP2D6 (p. ex., la nortriptyline, la désipramine, le métoprolol). De plus, l'administration de REYATAZ en association avec le fluconazole ou l'acétaminophène n'a pas entraîné d'interactions médicamenteuses pertinentes sur le plan clinique.

Consulter la monographie de NORVIR® pour connaître les interactions médicamenteuses entre le ritonavir et ces médicaments avant de prescrire REYATAZ à 300 mg avec le ritonavir à 100 mg.

**Effets d'autres agents thérapeutiques sur la pharmacocinétique de l'atazanavir**

<b>Tableau 17 – Paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir en présence de médicaments administrés en concomitance</b>						
<b>Médicament administré en concomitance</b>	<b>Dose du médicament administré en concomitance/ posologie</b>	<b>Dose d'atazanavir/ posologie</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Rapport (intervalle de confiance à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir avec/sans médicament administré en concomitance; aucun effet = 1,00</b>		
				<b>C<sub>max</sub></b>	<b>ASC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>
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 (ddl) (comprimés tamponnés) plus stavudine (d4T)	ddl : 200 mg x 1 dose, d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose en même temps que ddl et d4T	31	0,11 (0,06, 0,18)	0,13 (0,08, 0,21)	0,16 (0,10, 0,27)
	ddl : 200 mg x 1 dose, d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose 1 heure après ddl + d4T	31	1,12 (0,67, 1,18)	1,03 (0,64, 1,67)	1,03 (0,61, 1,73)
didanosine (ddl) (capsules à granules entérosolubles) <sup>b</sup>	400 mg, j 8 (avec des aliments) 400 mg, j 19 (avec des aliments)	400 mg, 1 f.p.j., j 2-8 300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 9-19	34	1,03 (0,93, 1,14)	0,99 (0,91, 1,08)	0,98 (0,89, 1,08)
			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 REYATAZ et ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., en même temps que REYATAZ, 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., j 11-24 (après-midi)	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 1-10 (après-midi), puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 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., j 11 à 17	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. / ténofovir DF 300 mg 1 f.p.j., j 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., j 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)
	40 mg 1 f.p.j. (soir), j 18 à 24	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. / ténofovir DF 300 mg 1 f.p.j., j 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., j 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., j 18 à 24	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j. / ténofovir DF 300 mg 1 f.p.j., j 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., j 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., j 11 à 20	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 1 à 10, puis 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 11 à 20	29	1,03 (0,95, 1,11)	1,04 (0,95, 1,13)	0,98 (0,85, 1,13)
kétoconazole	200 mg, 1 f.p.j., j 7-13	400 mg, 1 f.p.j., j 1-13	14	0,99 (0,77, 1,28)	1,10 (0,89, 1,37)	1,03 (0,53, 2,01)
névirapine <sup>fg</sup>	200 mg 2 f.p.j., j 1- 23	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 4 à 13, puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 14-23	23, 22 <sup>h</sup>	0,72 (0,60, 0,86)  1,02 (0,85, 1,24)	0,58 (0,48, 0,71)  0,81 (0,65, 1,02)	0,28 (0,20, 0,40)  0,41 (0,27, 0,60)
oméprazole	40 mg, 1 f.p.j., j 7-12 <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)
	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., j 17 à 23 (matin)	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 7 à 16 (soir), puis 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 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., j 17 à 23 (matin)	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 7 à 16 (matin), puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 17 à 23 (matin) <sup>a,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>d</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 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 ddl entérosoluble à 400 mg et REYATAZ 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 de REYATAZ 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<sub>max</sub> d'atazanavir similaire à celle obtenue lors de l'administration en monothérapie de REYATAZ à 400 mg, une fois par jour, alors que les valeurs de l'ASC et de la C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub>, l'ASC et la C<sub>min</sub> 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 REYATAZ.

<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 :  $C_{max}$  = 6 129 ng/ml, ASC = 57 039 ng·h/ml et  $C_{min}$  = 1 227 ng/ml.

<sup>k</sup> Fumarate de ténofovir disoproxil. On a observé des résultats similaires lors d'études où le ténofovir et REYATAZ étaient administrés à 12 heures d'intervalle.

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

<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 à 300 mg.

<sup>n</sup> L'association atazanavir/ritonavir/ténofovir 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 REYATAZ 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 REYATAZ à 300 mg et ritonavir à 100 mg une fois par jour administrée à un intervalle de 12 heures par rapport à la dose quotidienne de 20 mg d'oméprazole a produit une augmentation de la moyenne géométrique de l'ASC (10 %) et de la  $C_{min}$  (2,4 fois) ainsi qu'une diminution de la  $C_{max}$  (29 %) par rapport à la dose de 400 mg de REYATAZ 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 de REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ à 400 mg et ritonavir à 100 mg une fois par jour administrée en concomitance avec la dose de 20 mg d'oméprazole une fois par jour a entraîné une augmentation de la moyenne géométrique de l'ASC (32 %) et de la  $C_{min}$  (3,3 fois) ainsi qu'une diminution de la  $C_{max}$  (26 %) par rapport à la dose de 400 mg de REYATAZ administrée une fois par jour sans oméprazole (jours 1 à 6 de l'étude).



Effets de l'atazanavir sur la pharmacocinétique d'autres agents thérapeutiques

Tableau 18 – 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 <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., j 11-20	10	0,87 (0,77, 0,99)	0,97 (0,91, 1,03)	1,26 (1,08, 1,46)
aténolol	50 mg, 1 f.p.j., j 7-11 et j 19-23	400 mg, 1 f.p.j., j 1-11	19	1,34 (1,26, 1,42)	1,25 (1,16, 1,34)	1,02 (0,88, 1,19)
buprénorphine	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 (ddl) [comprimés tamponnés] plus stavudine (d4T)	ddl : 200 mg x 1 dose d4T : 40 mg x 1 dose	400 mg x 1 dose en même temps que ddl et d4T	31	ddl : 0,92 (0,84, 1,02) d4T : 1,08 (0,96, 1,22)	ddl : 0,98 (0,92, 1,05) d4T : 1,00 (0,97, 1,03)	ND  d4T : 1,04 (0,94, 1,16)
didanosine (ddl) [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)
éthinyloestradiol et noréthindrone <sup>c</sup>	Ortho-Novum® 7/7/7, 1 f.p.j., j 1-29	400 mg, 1 f.p.j., j 16-29	19	éthinyloestradiol : 1,15 (0,99, 1,32) noréthindrone : 1,67 (1,42, 1,96)	éthinyloestradiol : 1,48 (1,31, 1,68) noréthindrone : 2,10 (1,68, 2,62)	éthinyloestradiol : 1,91 (1,57, 2,33) noréthindrone : 3,62 (2,57, 5,09)
éthinyloestradiol et norgestimate <sup>d</sup>	Tri-Cyclen® 1 f.p.j., j 1-28, puis Tri-Cyclen® LO 1 f.p.j., j 29-42 <sup>e</sup>	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 29-42	13	éthinyloestradiol : 0,84 (0,74, 0,95)  17-déacétyl norgestimate <sup>f</sup> : 1,68 (1,51, 1,88)	éthinyloestradiol : 0,81 (0,75, 0,87)  17-déacétyl norgestimate <sup>f</sup> : 1,85 (1,67, 2,05)	éthinyloestradiol : 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., j 1-20	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 11-20	30	1,05 (0,99, 1,10)	1,08 (1,02, 1,15)	1,07 (1,00, 1,15)
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 1 f.p.j.	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)
méthadone	dose d'entretien stable, j 1-15	400 mg, 1 f.p.j., j 2-15	16	(R)-méthadone <sup>h</sup> 0,91 (0,84, 1,0) total : 0,85 (0,78, 0,93)	(R)-méthadone <sup>h</sup> 1,03 (0,95, 1,10) total : 0,94 (0,87, 1,02)	(R)-méthadone <sup>h</sup> 1,11 (1,02, 1,20) total : 1,02 (0,93, 1,12)
névirapine <sup>ij</sup>	200 mg 2 f.p.j., j 1-23	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j.,  j 4-13, puis 400 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 14-23	23	1,17 (1,09, 1,25)  1,21 (1,11, 1,32)	1,25 (1,17, 1,34)  1,26 (1,17, 1,36)	1,32 (1,22, 1,43)  1,35 (1,25, 1,47)
oméprazole <sup>k</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>l</sup> j 11-20	3	1,18 (0,94, 1,48) 25-O-déacétyl- rifabutine : 8,20 (5,90, 11,40)	2,10 (1,57, 2,79) 25-O-déacétyl- rifabutine : 22,01 (15,97, 30,34)	3,43 (1,98, 5,96) 25-O-déacétyl- rifabutine : 75,6 (30,1, 190,0)
	150 mg 2 f.p.j., j 1-15	300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 1-17	7	2,49 <sup>m</sup> (2,03, 3,06) 25-O-déacétyl- rifabutine : 7,77 (6,13, 9,83)	1,48 <sup>m</sup> (1,19, 1,84) 25-O-déacétyl- rifabutine : 10,90 (8,14, 14,61)	1,40 <sup>m</sup> (1,05, 1,87) 25-O- déacétyl-rifabutine : 11,45 (8,15, 16,10)
rosiglitazone <sup>n</sup>	dose unique de 4 mg, j 1, 7, 17	400 mg 1 f.p.j., j 2-7, puis 300 mg 1 f.p.j. / ritonavir 100 mg 1 f.p.j., j 8-17	14	1,08 (1,03, 1,13)  0,97 (0,91, 1,04)	1,35 (1,26, 1,44)  0,83 (0,77, 0,89)	N.D.  N.D.
saquinavir (capsules de gélatine molle)	1 200 mg, 1 f.p.j., j 1-13	400 mg, 1 f.p.j., j 7-13	7	4,39 (3,24, 5,95)	5,49 (4,04, 7,47)	6,86 (5,29, 8,91)
sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprévir	400 mg de sofosbuvir, dose unique	300 mg/100 mg de ritonavir, dose unique	15	1,29 (1,09, 1,52) métabolite du sofosbuvir GS- 331007 1,05 (0,99, 1,12)	1,40 (1,25, 1,57) métabolite du sofosbuvir GS- 331007 1,25 (1,16, 1,36)	N.D.
	100 mg de velpatasvir, dose unique	300 mg/100 mg de ritonavir, dose unique	15	1,29 (1,07, 1,56)	1,93 (1,58, 2,36)	N.D.
	100 mg de voxilaprévir, dose unique	300 mg/100 mg de ritonavir, dose unique	15	4,42 (3,65, 5,35)	4,31 (3,76, 4,93)	N.D.
ténofovir DF <sup>o</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>o</sup>	300 mg, 1 f.p.j. /ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 25-34 (matin) <sup>p</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 2 f.p.j., j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j. j 11-30	20	0,90 (0,78, 1,04)	0,67 (0,58, 0,78)	0,61 (0,51, 0,72)

voriconazole (sujets non porteurs d'un allèle CYP2C19 fonctionnel)	50 mg, 2 f.p.j, j 2-3, 22-30; 100 mg 2 f.p.j. j 1, 21	300 mg/ritonavir 100 mg, 1 f.p.j., j 11-30	8	4,38 (3,55, 5,39)	5,61 (4,51, 6,99)	7,65 (5,71, 10,2)
lamivudine + zidovudine	150 mg lamivudine + 300 mg zidovudine, 2 f.p.j., j 1-12	400 mg, 1 f.p.j., j 7-12	19	lamivudine : 1,04 (0,92, 1,16) zidovudine : 1,05 (0,88, 1,24) zidovudine glycuroconjuguée : 0,95 (0,88, 1,02)	lamivudine : 1,03 (0,98, 1,08) zidovudine : 1,05 (0,96, 1,14) zidovudine glycuroconjuguée : 1,00 (0,97, 1,03)	lamivudine : 1,12 (1,04, 1,21) zidovudine : 0,69 (0,57, 0,84) zidovudine glycuroconjuguée : 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 REYATAZ 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®. Ortho Tri-Cyclen® contient 35 µg d'éthinylestradiol. Ortho Tri-Cyclen® LO contient 25 µg d'éthinylestradiol. Les résultats ont été normalisés en fonction d'une dose d'éthinylestradiol de 35 µg.

f. Le 17-déacétyl norgestimate est le métabolite actif du norgestimate.

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

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

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

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

k. L'oméprazole a été utilisé comme détecteur métabolique du CYP2C19. L'oméprazole a été administré deux heures après REYATAZ, le 7<sup>e</sup> 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. On a observé des résultats similaires lors d'études où le ténofovir DF et REYATAZ étaient administrés à 12 heures d'intervalle.

p. L'administration du ténofovir DF et de REYATAZ a été temporairement espacée de 12 heures.

N.D. = non disponible

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Effet des aliments.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La prise concomitante de REYATAZ 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 REYATAZ, 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.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

REYATAZ (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.

## 10.2 Pharmacodynamie

### 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

## 10.3 Pharmacocinétique

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

<b>Tableau 19 – Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'atazanavir chez des sujets adultes en bonne santé ou des patients infectés par le VIH, non à jeun</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>400 mg, une fois par jour</b>		<b>300 mg avec ritonavir 100 mg, une fois par jour</b>	
	<b>Sujets en bonne santé (n = 14)</b>	<b>Patients infectés par le VIH (n = 13)</b>	<b>Sujets en bonne santé (n = 28)</b>	<b>Patients infectés par le VIH (n = 10)</b>
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>				
Moyenne géométrique (CV %)	5 199 (26)	2 298 (71)	6 129 (31)	4 422 (58)
Moyenne (ET)	5 358 (1 371)	3 152 (2 231)	6 450 (2 031)	5 233 (3 033)
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>				
Médiane	2,5	2,0	2,7	3,0
<b>ASC (ng·h/ml)</b>				
Moyenne géométrique (CV %)	28 132 (28)	14 874 (91)	57 039 (37)	46 073 (66)
Moyenne (ET)	29 303 (8 263)	22 262 (20 159)	61 435 (22 911)	53 761 (35 294)
<b>Demi-vie (h)</b>				
Moyenne (ET)	7,9 (2,9)	6,5 (2,6)	18,1 (6,2) <sup>a</sup>	8,6 (2,3)
<b>C<sub>min</sub> (ng/ml)</b>				
Moyenne géométrique (CV %)	159 (88)	120 (109)	1 227 (53)	636 (97)
Moyenne (ET)	218 (191)	273 (298) <sup>b</sup>	1 441 (757)	862 (838)

<sup>a</sup> n = 26

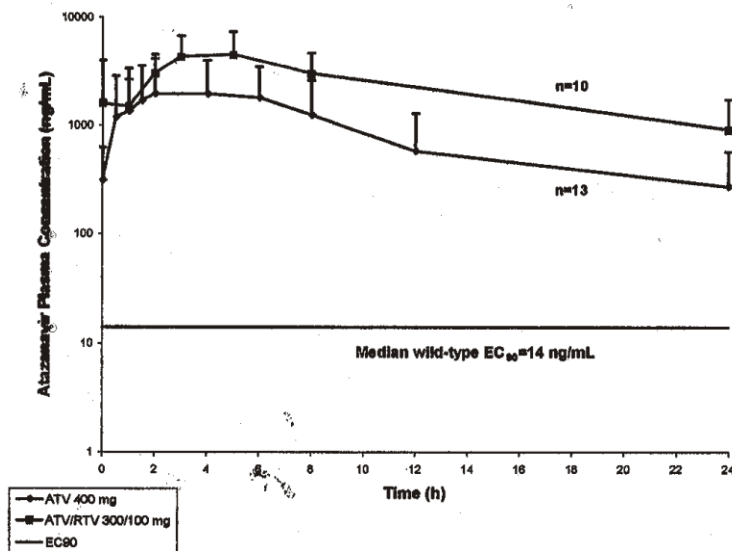
<sup>b</sup> n = 12

### Absorption

L'atazanavir est rapidement absorbé, son T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 le 29<sup>e</sup> jour (à l'état d'équilibre) suivant l'administration de l'agent à raison de 400 mg, une fois par jour (sous forme de deux capsules de 200 mg) avec un repas léger, et de 300 mg (sous forme de deux capsules de 150 mg) avec 100 mg de ritonavir, une fois par jour, avec un repas léger, à des adultes infectés par le VIH.

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



### Effet des aliments

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

L'administration concomitante de REYATAZ et de ritonavir avec des aliments optimise la biodisponibilité de l'atazanavir. L'administration concomitante d'une dose unique de 300 mg de REYATAZ 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. À la suite d'un repas riche en graisses, la concentration après 24 heures a augmenté d'environ 33 % en raison d'une absorption retardée; le  $T_{max}$  médian a augmenté de 2,0 à 5,0 heures. L'administration concomitante de REYATAZ 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 ( $\alpha$ -1GPA) et à l'albumine dans les mêmes proportions

(89 % et 86 %, respectivement). Dans une étude menée sur plusieurs doses, administrées à des patients infectés par le VIH, ayant reçu 400 mg d'atazanavir une fois par jour en même temps qu'un repas léger, pendant 12 semaines, l'atazanavir a été décelé dans le liquide céphalo-rachidien et le sperme. Le rapport liquide céphalo-rachidien/plasma pour l'atazanavir (n = 4) allait de 0,0021 à 0,0226 et le rapport sperme/plasma (n = 5) entre 0,11 et 4,42.

#### **Métabolisme :**

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

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

#### **Élimination**

Après une seule dose de 400 mg de <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.

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Enfants** (de 6 à < 18 ans) : Les données pharmacocinétiques provenant d'enfants recevant l'association REYATAZ en capsules et ritonavir (doses calculées en fonction de la surface corporelle) sont présentées au Tableau 20.



<b>Tableau 20 – 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</b>		
	<b>205 mg/m<sup>2</sup> d'atazanavir avec 100 mg/m<sup>2</sup> de ritonavir, une fois par jour</b>	
	<b>Plage d'âge (années)</b>	
	<b>Au moins 6 à 13 (n = 17)</b>	<b>Au moins 13 à 18 (n = 10)</b>
Dose (mg)		
Médiane	200	400
[ <i>min.-max.</i> ]	[150-400]	[250-500]
C <sub>max</sub> en ng/mL		
Moyenne géométrique (CV %)	4 451 (33)	3 711 (46)
ASC en ng•h/mL		
Moyenne géométrique (CV %)	42 503 (36)	44 970 (34)
C <sub>min</sub> en ng/mL		
Moyenne géométrique (CV %)	535 (62)	1 090 (60)

- **Personnes âgées** : 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.
- **Sexe** : 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 le sexe.
- **Grossesse et allaitement** : Les données pharmacocinétiques provenant de femmes enceintes infectées par le VIH recevant l'association REYATAZ en capsules et ritonavir sont présentées au Tableau 21.

<b>Tableau 21 – Pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'atazanavir associé au ritonavir chez des femmes enceintes infectées par le VIH, non à jeun</b>			
<b>Atazanavir à 300 mg avec ritonavir à 100 mg</b>			
<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>2<sup>e</sup> trimestre (n = 9)</b>	<b>3<sup>e</sup> trimestre (n = 20)</b>	<b>Post-partum<sup>a</sup> (n = 36)</b>
C <sub>max</sub> en ng/mL	3 729,09	3 291,46	5 649,10
Moyenne géométrique (CV %)	(39)	(48)	(31)
ASC en ng•h/mL	34 399,1	34 251,5	60 532,7
Moyenne géométrique (CV %)	(37)	(43)	(33)
C <sub>min</sub> en ng/mL <sup>b</sup>	663,78	668,48	1 420,64
Moyenne géométrique (CV %)	(36)	(50)	(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.

- **Origine ethnique** : 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 ne dispose pas de suffisamment de données pour établir si la race a des effets sur les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir.
- **Insuffisance hépatique** : 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 souffrant d'insuffisance hépatique que chez les volontaires en bonne santé. La demi-vie moyenne de l'atazanavir chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique a été de 12,1 heures, comparativement à 6,4 heures, chez les volontaires en bonne santé. On s'attend à ce que les concentrations d'atazanavir soient plus élevées en présence d'une insuffisance hépatique modérée à grave. Aucune étude n'a porté sur la pharmacocinétique de REYATAZ en association avec le ritonavir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. REYATAZ ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une atteinte hépatique grave. REYATAZ en association avec le ritonavir est déconseillé chez les patients présentant une atteinte hépatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Insuffisance rénale** : Chez des sujets en bonne santé, environ 7 % de la dose d'atazanavir est éliminée sous forme inchangée dans les urines. REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- **Obésité** : Voir la section Redistribution des tissus adipeux ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets de l'administration concomitante d'atazanavir sur l'ASC, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> d'autres médicaments sont résumés au Tableau 17.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Les capsules de REYATAZ doivent être conservées à 25 °C (77 °F); des pointes à 15-30 °C (59-86 °F) sont permises. Protéger contre l'humidité.

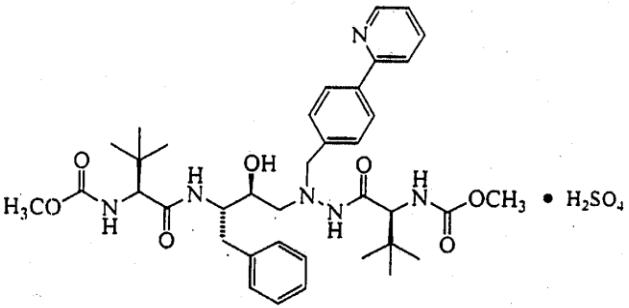
## **12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT**

Sans objet

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Sulfate d'atazanavir
Nom chimique :	(3S,8S,9S,12S)-3,12-Bis(1,1-diméthyléthyl)-8-hydroxy-4,11-dioxo-9-(phénylméthyl)-6-[[4-(2-pyridinyl)phényl]méthyl]-2,5,6,10,13- acide pentaazatétradécanedioïque diméthyl ester, sulfate (1:1)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$ 802,9 (sel de l'acide sulfurique) 704,9 (base libre)
Formule de structure :	
Propriétés physicochimiques :	
Description :	REYATAZ (sulfate d'atazanavir) est un inhibiteur azapeptidique de la protéase du VIH-1. Le sulfate d'atazanavir est une poudre de couleur blanche à jaune pâle.
Solubilité :	Il est légèrement soluble dans l'eau (4-5 mg/ml, équivalent de base libre).
pH :	Le pH d'une solution saturée dans l'eau étant de 1,9 environ à $24 \pm 3$ °C.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

#### 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**

**Tableau 22 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude AI424-138 menée auprès de patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AI424-138	multicentrique ouverte et à répartition aléatoire	REYATAZ 300 mg + ritonavir 100 mg (une fois par jour) avec ténofovir DF/emtricitabine (une fois par jour) <sup>a</sup>  Lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg (deux fois par jour) avec ténofovir DF/emtricitabine (une fois par jour) <sup>a</sup>  96 semaines	n = 440  n = 443	36 ans (19-72)	69 % masculin  31 % féminin

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

**L'étude AI424-138** est une étude de 96 semaines, multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire dans laquelle on a comparé REYATAZ (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).

#### Résultats de l'étude

La réponse au traitement et les résultats du traitement après 48 et 96 semaines sont présentés au tableau 23.

<b>Tableau 23 – Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 et 96 semaines (étude AI424-138)</b>				
<b>Résultat</b>	<b>REYATAZ 300 mg + ritonavir à 100 mg (QD) avec ténofovir DF/emtricitabine (QD)<sup>a</sup> (n = 440)</b>		<b>Lopinavir à 400 mg + ritonavir à 100 mg (BID) avec ténofovir DF/emtricitabine (QD)<sup>a</sup> (n = 443)</b>	
	<b>48 semaines</b>	<b>96 semaines</b>	<b>48 semaines</b>	<b>96 semaines</b>
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>	13 %	9 %	10 %	11 %
Rebonds	4 %	7 %	4 %	9 %
Absence de suppression jusqu'à la 48 <sup>e</sup> ou 96 <sup>e</sup> semaine	9 %	2 %	6 %	1 %
Décès	1 %	1 %	< 1 %	< 1 %
Abandons en raison d'effets indésirables	2 %	3 %	3 %	5 %
Abandons pour d'autres motifs <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 Amplivor<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  $\geq$  100 000 copies/mL) était comparable dans les groupes sous REYATAZ/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 REYATAZ/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 REYATAZ (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

**Tableau 24 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude AI424-034 menée auprès de patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AI424-034	multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu	REYATAZ 400 mg une fois par jour + lamivudine + zidovudine <sup>d</sup>	n = 405	34 ans (18-73)	65 % masculin 35 % féminin
		éfavirenz 600 mg une fois par jour + lamivudine + zidovudine <sup>d</sup> 48 semaines	n = 443		

<sup>a</sup> Sous forme d'association à dose fixe : 150 mg de lamivudine (3TC), 300 mg de zidovudine (ZDV) deux fois par jour.

L'étude AI424-034 a été un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, visant à comparer REYATAZ (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 1 424 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).

## Résultats de l'étude

Tableau 25 – Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines (étude AI424-034)		
Résultat	REYATAZ 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.

Le paramètre d'évaluation principal 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ et de 160 cellules/mm<sup>3</sup> dans celui sous éfavirenz.

**Étude AI424-008 : Comparaison de REYATAZ à 400 mg une fois par jour, à REYATAZ à 600 mg une fois par jour, et au nelfinavir à 1 250 mg deux fois par jour, chacun de ces traitements combinés à la stavudine et à la lamivudine deux fois par jour**

**Tableau 26 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude AI424-008 menée auprès de patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AI424-008	multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu	<p>REYATAZ 400 mg une fois par jour + lamivudine + stavudine</p> <p>nelfinavir 1 250 mg deux fois par jour + lamivudine + stavudine</p> <p>48 semaines</p>	<p>n = 181</p> <p>n = 91</p>	35 ans (18-69),	<p>63 % masculin</p> <p>37 % féminin</p>

<sup>a</sup> Sous forme d'association à dose fixe : 150 mg de lamivudine (3TC), 300 mg de zidovudine (ZDV) 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 REYATAZ à deux doses différentes (400 mg et 600 mg, une fois par jour) (n = 181 et 195, respectivement) au nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) (n = 91), chacun étant administré en association avec la stavudine (40 mg) et la lamivudine (150 mg), deux fois par jour, à des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. L'âge moyen des patients était de 35 ans (intervalle de 18 à 69), 55 % d'entre eux étaient de race blanche et 63 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre moyen de cellules CD4 était de 295 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle de 4 à 1 003 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).

#### Résultats de l'étude

<b>Tableau 27 – Résultats du traitement assigné de manière aléatoire après 48 semaines (étude AI424-008)</b>		
Résultat	<p>REYATAZ 400 mg, QD, + lamivudine + stavudine (n = 181)</p>	<p>Nelfinavir 1 250 mg, BID, + lamivudine + stavudine (n = 91)</p>
Répondeurs selon l'analyse TRWPFa	65 % (31 %)	59 % (38 %)

Échec de la réponse virologique <sup>b</sup>	23 %	35 %
Rebonds	11 %	14 %
Absence de suppression jusqu'à la 48e 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 48e semaine sans période intercurrente de rebond de la réplication virale, de manifestations du sida de classe C des CDC ou d'interruption de traitement. Dosage Roche Amplicor® HIV-1 MonitorMC, 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 48e 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 de REYATAZ 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 de REYATAZ 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 REYATAZ, une fois par jour, à l'association lopinavir-ritonavir, deux fois par jour, chacun de ces traitements combinés à deux nucléosides**

**Tableau 28 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude AI424-043 menée auprès de patients adultes traités antérieurement par des antirétroviraux**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AI424-043	multicentrique ouverte et à répartition aléatoire	REYATAZ 400 mg une fois par jour + lopinavir + ritonavir + nelfinavir	n = 181	38 ans (20-65)	79 % masculin  21 % féminin
		nelfinavir 1 250 mg deux fois par jour + lamivudine + stavudine  48 semaines	n = 91		

L'étude AI424-043 est un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire, comparant REYATAZ (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 combinés 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 1 210 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 REYATAZ un traitement de rechange après 24 semaines.

Les paramètres d'évaluation coprincipaux 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 REYATAZ 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 REYATAZ (67 % vs 45 % et 51 % vs 32 %).

### Résultats de l'étude

D'après les résultats de cette étude, REYATAZ 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, REYATAZ a entraîné une baisse nettement plus importante des taux

de cholestérol LDL à jeun (paramètre d'évaluation copricipal), 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), **Tableau 12**)

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

**Étude AI424-045 : Comparaison des associations à base de REYATAZ, une fois par jour, et de ritonavir, une fois par jour, de REYATAZ, 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 combinés avec le ténofovir DF et un INTI**

**Tableau 29 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude AI424-045 menée auprès de patients adultes traités antérieurement par des antirétroviraux**

N <sup>o</sup> d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AI424-045	multicentrique ouverte et à répartition aléatoire	REYATAZ 300 mg une fois par jour + ritonavir 100 mg une fois par jour + ténofovir DF + INTI (281 semaines)	n = 120	41 ans (24-74)	78 % masculin 22 % féminin
		lopinavir + ritonavir (400/100 mg) deux fois par jour + ténofovir DF + INTI  (85 semaines)	n = 123		

L'étude AI424-045 est un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire en cours, visant à comparer REYATAZ (300 mg, une fois par jour) en association avec le ritonavir (100 mg, une fois par jour) et REYATAZ (400 mg, une fois par jour) en association avec le saquinavir en capsules de gélatine molle (1 200 mg, une fois par jour) à l'association lopinavir + ritonavir (doses fixes de 400 et de 100 mg, deux fois par jour), les trois traitements administrés en concomitance avec le ténofovir DF et un INTI. Cette étude a été menée chez 358 sujets randomisés chez qui un traitement antirétroviral extrêmement actif comportant des IP, des INTI et des INNTI s'était soldé par un échec de la réponse virologique. La durée moyenne de l'exposition aux antirétroviraux a été de 138 semaines dans le cas des IP, de 281 semaines dans le cas des INTI et de 85 semaines dans celui des INNTI. L'âge moyen était de 41 ans (intervalle de 24 à 74 ans); 60 % d'entre eux étaient de race blanche et 78 %, de sexe masculin. Au départ, le nombre moyen de cellules CD4 était de 337 cellules/mm<sup>3</sup> (intervalle de 14 à 1 543 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 paramètre d'évaluation principal 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.

### Résultats de l'étude

Les données d'essais cliniques contrôlés, menés sur l'innocuité de REYATAZ 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 paramètre d'évaluation principal de 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, 0,55]), 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 copies/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 de REYATAZ/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.

<b>Tableau 30 – Résultats du traitement après 48 semaines - Étude AI424-045 (patients traités antérieurement par des antirétroviraux)*<sup>a</sup></b>		
<b>Résultat</b>	<b>REYATAZ 300 mg, QD, + ritonavir 100 mg, QD, + ténofovir DF + INTI n = 120</b>	<b>Lopinavir + ritonavir (400/100 mg), BID, + ténofovir DF + INTI  n = 123</b>
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>		
Taux d'ARN du VIH < 400 copies/ml <sup>a</sup>	53 %	54 %
Taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml <sup>a</sup>	36 %	42 %

\* Les données d'essais cliniques contrôlés sur l'innocuité de REYATAZ en association avec le ritonavir sans

ténofovir DF sont limitées (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- a Dosage Roche Amplivir® HIV-1 Monitor<sup>MC</sup>, version 1.5.
- b Selon les données sur les patients pour lesquels on disposait des mesures du taux d'ARN du VIH au départ et à la 48<sup>e</sup> semaine (REYATAZ + ritonavir, n = 90; lopinavir + ritonavir, n = 99).
- c Paramètre d'évaluation principal de l'efficacité défini dans le protocole.
- d Selon les données des patients ayant des mesures du nombre de cellules CD4 au départ et à la 48<sup>e</sup> semaine (REYATAZ + ritonavir, n = 83; lopinavir + ritonavir, n = 94).
- e L'analyse TRWPF (réponse au traitement sans échec antérieur) définit comme répondeurs les patients chez lesquels on a obtenu et maintenu un taux confirmé d'ARN du VIH < 400 copies/ml (< 50 copies/ml) jusqu'à la 48<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

**Tableau 31 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude PACTG 1020A menée auprès d'enfants**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
PACTG 1020A	multicentrique, ouverte	REYATAZ une fois par jour + ritonavir + deux INTI (281 semaines)	182 patients (83 n'ayant jamais reçu de traitement antiretroviral et 99 traités antérieurement par des antirétroviraux)	3 mois à 21 ans	50 % masculin 50 % féminin

L'évaluation de la pharmacocinétique, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'efficacité de REYATAZ 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 REYATAZ 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 REYATAZ 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

### Résultats de l'étude

L'évaluation de la pharmacocinétique, de l'innocuité, de la tolérabilité et de l'efficacité de REYATAZ 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 REYATAZ une fois par jour, avec ou sans ritonavir, en association avec deux INT

On a évalué 99 patients (de 6 ans à moins de 18 ans) ayant reçu REYATAZ 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 REYATAZ chez les enfants n'a pas encore été établie au-delà de 24 semaines.

### Femmes enceintes

**Tableau 32 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'étude AI424-182 menée auprès de femmes enceintes**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
AI424-182	ouverte, sans répartition aléatoire	REYATAZ/ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) + zidovudine/lamivudine	n = 41	3 mois à 21 ans	100 % féminin

Au cours de l'étude AI424-182, on a administré l'association REYATAZ/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 REYATAZ à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que 13 des 21 femmes (62 %) traitées par REYATAZ à 400 mg et le ritonavir à 100 mg ont présenté une hyperbilirubinémie de grade 3 ou 4.

### Résultats de l'étude

Au cours de l'étude AI424-182, on a administré l'association REYATAZ/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 REYATAZ à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que 13 des 21 femmes (62 %) traitées par REYATAZ 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 REYATAZ à 300 mg et le ritonavir à 100 mg ainsi que quatre des 20 nourrissons (20 %) nés de femmes traitées par REYATAZ 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Ajustements posologiques, Femmes enceintes.

## 15 MICROBIOLOGIE

### Activité antivirale *in vitro*

L'atazanavir affiche une activité anti-VIH-1 à une concentration efficace à 50 % (CE<sub>50</sub>) 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 CE<sub>50</sub> supérieures aux valeurs de CE<sub>50</sub> 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 (délavirdine, 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 REYATAZ 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 subséquemment.

*Études cliniques portant sur des patients jamais traités recevant REYATAZ 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. Dans le groupe sous lopinavir/ritonavir, une résistance à l'emtricitabine est apparue dans six des isolats obtenus de patients ayant connu un échec, à la suite d'une substitution M184V.

*Études cliniques portant sur des patients traités antérieurement* : 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 REYATAZ potentialisé par le ritonavir et REYATAZ non potentialisé : Dans l'étude AI424-089, on a comparé REYATAZ à 300 mg, une fois par jour, associé au ritonavir à 100 mg, à REYATAZ 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 33** 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.

<b>Tableau 33 – Résumé des échecs de la réponse virologique<sup>a</sup> à la 96<sup>e</sup> semaine de l'étude</b>		
<b>AI424-089 : Comparaison entre REYATAZ potentialisé par le ritonavir et REYATAZ non potentialisé : patients répartis aléatoirement</b>		
	<b>REYATAZ à 300 mg + ritonavir à 100 mg (n = 95)</b>	<b>REYATAZ à 400 mg (n = 105)</b>
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 I50L 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 %) <sup>b</sup>	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 I50I/L apparues chez deux autres patients traités par l'atazanavir à 400 mg. Aucun des isolats ne présentait une résistance phénotypique à l'atazanavir.

### Résistance croisée

Le **Tableau 34** 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 34 – 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>		
D30N	75 % (6/8)	50 % (3/6)
M36I/V	19 % (3/16)	33 % (6/18)
M46I/L/T	24 % (4/17)	23 % (5/22)
I54V/L/T/M/A	31 % (5/16)	31 % (5/16)
A71V/T/I/G	34 % (10/29)	39 % (12/31)
G73S/A/C/T	14 % (1/7)	38 % (3/8)
V77I	47 % (7/15)	44 % (7/16)
V82A/F/T/S/I	29 % (6/21)	27 % (7/26)
I84V/A	11 % (1/9)	33 % (2/6)
N88D	63 % (5/8)	67 % (4/6)
L90M	10 % (2/21)	44 % (11/25)
<b>Nombre de mutations primaires initiales entraînant une résistance aux IP<sup>a</sup></b>		
Tous les patients, per protocole	58 % (64/110)	59 % (67/113)
0-2 mutations	75 % (50/67)	75 % (50/67)
3-4 mutations	41 % (14/34)	43 % (12/28)
5 mutations et plus	0 % (0/9)	28 % (5/18)
<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 35**). 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 REYATAZ.

**Tableau 35 – 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.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

La toxicité d'une dose unique d'atazanavir, administrée par voie orale, a été évaluée chez la souris et chez le rat, à des doses allant de 200 à 1 600 mg/kg. Chez la souris, des doses de 800 et de 1 600 mg/kg ont entraîné la mort; les signes cliniques comprenaient les tremblements, l'hypoactivité, le ptosis, les selles rares et/ou la coloration urogénitale, ainsi qu'une baisse transitoire du poids corporel moyen (mâles). Les signes cliniques additionnels observés à la dose de 1 600 mg/kg comprenaient la perte du réflexe de redressement, la position allongée et la respiration laborieuse. En général, les signes cliniques ont été observés pour la première fois le 2<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 1 600 mg/kg.

#### Toxicité à court et à long terme

Des études sur la toxicité de doses répétées ont été effectuées chez le rat pendant des périodes de 2 semaines à 6 mois, et chez le chien pendant des périodes de 2 semaines à 9 mois afin d'évaluer la toxicité à court terme et à long terme de l'atazanavir. Les observations relatives à l'atazanavir, généralement limitées au foie, comprenaient des hausses des taux de la bilirubine totale, chez les deux espèces, et des hausses des taux des enzymes hépatiques, chez le chien, ainsi qu'une vacuolisation et une hypertrophie hépatocellulaires chez le rat. Des modifications hépatiques ont été observées chez le rat et le chien à des expositions systémiques (ASC) d'atazanavir de 0,4 à 4 fois et de 0,2 à 20 fois, respectivement, l'exposition chez des sujets humains recevant 400 mg, une fois par jour. Des changements semblables ont également été relevés lors d'une étude de toxicité de 3 mois, après administration par voie orale, chez la souris, à des expositions de 0,4 à 12 fois l'exposition chez des sujets humains recevant 400 mg, une fois par jour. De plus, chez la souris, des modifications cytotoxiques du foie ont été observées chez des mâles (hausse des taux de transaminases) et des femelles (hausse des taux de transaminases et nécrose de cellules

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

### **Cancérogénicité**

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 1 200 mg/kg/jour; on n'a noté aucune hausse de la fréquence des différents types de tumeurs. Les fortes doses administrées aux rats correspondaient à environ deux fois (mâles) et six fois (femelles) l'exposition des humains recevant l'atazanavir à 400 mg/jour. La signification clinique des adénomes hépatocellulaires bénins chez les souris femelles recevant la dose la plus élevée est inconnue, puisque ces tumeurs bénignes sont survenues seulement après une exposition (environ sept fois celle de l'humain recevant 400 mg/jour) causant des lésions hépatiques importantes.

### **Genotoxicité**

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).

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** 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.

### **Toxicologie particulière :**

**Cardiotoxicité :** *In vitro*, l'atazanavir a entraîné une augmentation minimale de la durée du potentiel d'action d'une fibre de Purkinje de lapin, une faible inhibition des courants sodium et potassium IKr (encodés par HERG) ainsi que du courant IKs (CI50 > 30 µM), et une inhibition modérée du courant calcium (CI50 = 10,4 µM). Les modifications électrocardiographiques (bradycardie sinusale, allongement de l'intervalle PR, allongement de l'intervalle QT et allongement du complexe QRS) n'ont été observées

qu'au cours d'une étude de toxicité initiale de 2 semaines après administration par voie orale chez le chien, et elles ont été considérées comme des conséquences de la toxicité clinique marquée et non comme un effet direct du médicament. Les études effectuées 2 semaines et 9 mois après administration par voie orale chez le chien n'ont montré aucune modification électrocardiographique liée au médicament.

**Toxicité juvénile :** 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.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT

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

Pr **REYATAZ**<sup>MD</sup>

**capsules de sulfate d'atazanavir**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **REYATAZ** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REYATAZ**.

#### **Pourquoi utilise-t-on REYATAZ?**

REYATAZ est utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans ou plus et pesant au moins 20 kg. Le VIH est le virus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

#### **Comment REYATAZ agit-il?**

Le VIH détruit les cellules CD4+ (lymphocytes T). Ces cellules sont importantes pour aider le système immunitaire à combattre les infections. Une fois qu'un grand nombre de lymphocytes T sont détruits, l'infection évolue vers le sida. REYATAZ appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la protéase. Ceux-ci aident à combattre l'infection par le VIH en inhibant la protéase du VIH, une enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier. Cela réduit la quantité de VIH dans votre sang (appelée « charge virale ») et favorise une augmentation du nombre de lymphocytes T dans votre organisme.

REYATAZ ne guérit pas l'infection par le VIH ni le sida. Il est possible que vous continuiez à souffrir d'infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH. Par conséquent, il est très important que vous continuiez à être suivie par un professionnel de la santé tout au long de votre traitement par REYATAZ.

#### **Quels sont les ingrédients de REYATAZ?**

Ingrédients médicinaux : atazanavir (sous forme de sulfate d'atazanavir).

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, dioxyde de titane, FD&C bleu no 2, gélatine, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (300 mg), oxyde de fer noir (300 mg), oxyde de fer rouge (300 mg), stéarate de magnésium.

#### **REYATAZ se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Capsules : 200 mg, 300 mg.

**N'utilisez pas REYATAZ dans les cas suivants :**

- Vous prenez tout médicament énuméré dans le présent feuillet d'information dans l'encadré **Interactions médicamenteuses graves, Médicaments qui NE doivent PAS être pris en association avec REYATAZ.**
- Vous êtes allergique à l'atazanavir ou à l'un des ingrédients non médicinaux de REYATAZ (voir **Quels sont les ingrédients de REYATAZ?**).
- Vous souffrez ou avez déjà souffert d'une grave maladie du foie.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser REYATAZ, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des problèmes de foie, y compris une hépatite B ou C, car il sera peut-être nécessaire de diminuer la dose de REYATAZ.
- si vous avez des problèmes rénaux.
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, y compris un rythme cardiaque lent ou une affection génétique appelée « syndrome du QT long congénital ».
- si vous avez des déséquilibres électrolytiques (faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang) ou si vous présentez une diarrhée ou des vomissements excessifs.
- si vous souffrez d'hémophilie de type A ou B.
- si vous présentez une acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang). Pour la liste des symptômes, consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**. Si vous présentez de tels symptômes, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.
- si vous prenez de la quétiapine (SEROQUEL\*, SEROQUEL\* XR), un médicament utilisé pour traiter des problèmes de santé mentale comme la schizophrénie. Des effets secondaires graves pouvant entraîner la mort sont survenus chez des patients prenant de la quétiapine en association avec des inhibiteurs de la protéase du VIH.
- si vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose;
  - déficit en lactase de Lapp;
  - syndrome de malabsorption du glucose et du galactose;car le lactose est un ingrédient non médicinal de REYATAZ.

**Autres mises en garde**

REYATAZ peut causer des effets secondaires graves :

- **Problèmes cardiaques :** REYATAZ peut modifier la façon dont votre cœur bat (changements du rythme cardiaque).
- **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :** Des modifications de votre système immunitaire peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments contre le VIH. Il peut arriver que votre système immunitaire soit renforcé et commence à lutter contre des infections qui sont masquées dans votre organisme depuis longtemps. Des maladies auto-immunes peuvent également apparaître. Il s'agit de maladies durant



lesquelles le système immunitaire attaque des tissus sains de l'organisme. Des exemples de ces maladies incluent la maladie de Grave (qui touche la thyroïde), le syndrome de Guillain-Barré (qui touche le système nerveux) ou la polymyosite (qui touche les muscles). Les maladies auto-immunes peuvent se manifester des mois après le début du traitement.

- **Réactions cutanées graves** : Des réactions cutanées graves, y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS), d'érythème polymorphe et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), ont été signalées chez des patients recevant REYATAZ.
- **Troubles de la vésicule biliaire** : On a signalé des calculs biliaires et une inflammation de la vésicule biliaire.
- **Calculs rénaux** : On a signalé la formation de calculs rénaux (pierres aux reins).

Pour en savoir davantage sur ces effets et sur d'autres effets secondaires graves, consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**.

**Diabète et hyperglycémie** : On a signalé des cas d'augmentation du taux de sucre dans le sang (glycémie) et d'apparition ou d'aggravation du diabète sucré chez des patients prenant des inhibiteurs de la protéase comme REYATAZ. Si vous êtes atteint de diabète ou si vous avez des antécédents de glycémie élevée, parlez-en à votre professionnel de la santé. Si vous prenez de l'insuline ou des médicaments par voie orale pour maîtriser votre glycémie, il pourra être nécessaire d'adapter votre dose.

**Redistribution des graisses corporelles** : Des modifications de la répartition des graisses corporelles ont été observées chez certains patients prenant un médicament antirétroviral. Il peut s'agir d'une augmentation de la quantité de graisses dans le haut du dos et le cou (bosse de bison), les seins et autour du tronc. Une perte de graisses au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir.

**Grossesse et allaitement :**

- Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez une grossesse. On ignore si REYATAZ peut nuire au bébé à naître.
- Certaines femmes enceintes ont présenté des effets secondaires graves lorsqu'elles ont pris REYATAZ en association avec d'autres médicaments contre le VIH, appelés analogues de nucléosides.
- Si vous devenez enceinte alors que vous prenez REYATAZ, vous et votre professionnel de la santé devrez décider si le traitement par REYATAZ est approprié dans votre cas.
- Il existe un registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral. Le Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse, vise à recueillir des renseignements sur votre santé et celle de votre bébé. Si vous prenez REYATAZ pendant votre grossesse, discutez avec votre professionnel de la santé de l'inscription à ce registre.
- REYATAZ passe dans le lait maternel. Si vous allaitez, ne prenez pas REYATAZ. Il s'agit également d'éviter la transmission du VIH à votre nourrisson par le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé de la façon de nourrir votre bébé.

**Transmission du VIH à d'autres personnes** : REYATAZ ne vous empêchera pas de transmettre le VIH à d'autres personnes, bien que ce risque soit plus faible si vous prenez votre médicament anti-VIH selon les directives de votre professionnel de la santé. Vous devez prendre les mesures suivantes pour éviter cela :

- Utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels oraux ou avec pénétration.
- Ne pas réutiliser ou échanger des aiguilles, des seringues ou tout autre matériel d'injection.

**Analyses sanguines et surveillance :** REYATAZ peut entraîner des résultats de test sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et en interprétera les résultats.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec REYATAZ :**

#### Interactions médicamenteuses graves

##### Médicaments qui NE doivent PAS être pris en association avec REYATAZ :

- si vous prenez aussi du ritonavir (NORVIR\*) pour traiter votre infection par le VIH :
  - l'apixaban (ELIQUIS®) et le rivaroxaban (XARELTO\*), des anticoagulants administrés par voie orale, utilisés pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins.
  - la lurasidone (LATUDA\*), utilisée pour traiter la schizophrénie et la dépression bipolaire.
- l'indinavir (CRIXIVAN\*) et la névirapine (VIRAMUNE\*), autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH.
- l'apalutamide (ERLEADA\*) et l'irinotécan (CAMPTOSAR\*), médicaments utilisés dans le traitement du cancer.
- la dihydroergotamine, l'ergonovine, l'ergotamine, la méthylergonovine, des alcaloïdes de l'ergot utilisés pour traiter les migraines.
- le lomitapide (JUXTAPID\*), la lovastatine (MEVACOR\*), la simvastatine (ZOCOR\*), des médicaments utilisés dans le traitement de taux élevés de cholestérol.
- l'association elbasvir/grazoprévir (ZEPATIER\*) et l'association glécaprévir/pibrentasvir (MARIVET\*), des médicaments utilisés pour traiter la maladie du foie appelée hépatite C.
- l'alfuzosine (XATRAL\*), utilisée pour traiter l'hypertrophie (augmentation du volume) bénigne de la prostate.
- le pimozide (ORAP\*), utilisé pour traiter les tics moteurs et verbaux provoqués par le syndrome de Gilles de la Tourette.
- la quinidine (BIQUIN\*), utilisée pour traiter le rythme cardiaque irrégulier.
- le ticagrélor (BRILINTA\*), utilisé pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires.
- la rifampicine (RIFADIN\*, RIFATER\* ou ROFACT\*), utilisée pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose.
- le sildénafil (REVATIO\*), utilisé pour traiter la maladie des poumons appelée hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un traitement à base de plantes médicinales contre la dépression.
- le triazolam (HALCION\*), utilisé pour traiter l'insomnie.
- le vardénafil (LEVITRA\*), utilisé pour la dysfonction érectile.

**Médicaments qui ne sont pas recommandés de prendre en association avec REYATAZ :**

Classe de médicament	Exemples de noms génériques (noms de marque)
Antipsychotiques, utilisés pour traiter la schizophrénie et les troubles bipolaires	quétiapine (SEROQUEL*, SEROQUEL* XR)
Antagoniste des récepteurs de l'endothéline, utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (tension élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons)	bosentan (TRACLEER*), pris en association avec REYATAZ sans ritonavir
Inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés pour les indigestions, les brûlures d'estomac ou les ulcères	oméprazole (LOSEC*)
Antiviraux à action directe contre l'hépatite C, utilisés pour traiter les infections par le VHC	association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (VOSEVI*)
Bêta-agonistes inhalés, utilisés pour traiter les problèmes respiratoires comme l'asthme et la MPOC	salmétérol (SEREVENT DISKUS*), salmétérol avec fluticasone (ADVAIR*)
Inhibiteurs de la PDE5, pour la dysfonction érectile	vardénafil (LEVITRA*), sildénafil (VIAGARA*), tadalafil (CIALIS*)
Inhibiteurs de la PDE5, pour l'hypertension artérielle pulmonaire (tension élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons)	tadalafil (ADCIRCA*)
Antiplaquettaire, utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins	clopidogrel (PLAVIX*)

**Médicaments qui présentent des interactions avec REYATAZ et pour lesquels la dose de REYATAZ ou la dose de l'autre médicament administré doit être modifiée, ou pour lesquels des instructions complémentaires doivent être fournies par votre professionnel de la santé :**

Classe de médicament	Exemples de noms génériques (noms de marque)
Autres médicaments antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH et le sida	Formulations de didanosine (VIDEX <sup>MD</sup> ) tamponnées ou formulations de didanosine à enrobage entérique <b>REYATAZ doit être pris avec des aliments une heure avant ou deux heures après la prise de ces types de médicaments.</b>  Fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD*), éfavirenz, névirapine, bocéprévir, saquinavir (capsules de gélatine molle), ritonavir (NORVIR*), autres inhibiteurs de la protéase

Antiacides, utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et les maux d'estomac	<b>REYATAZ doit être pris avec des aliments une heure avant ou deux heures après la prise de ces types de médicaments.</b>
Antiarythmiques, utilisés pour traiter le rythme cardiaque irrégulier	amiodarone (CORDARONE*), lidocaïne (lorsqu'elle est administrée par injection)
Anticoagulants, utilisés pour éclaircir le sang et prévenir la formation de caillots sanguins	warfarine, dabigatran (PRADAXA*), édoxaban (LIXIANA*), rivaroxaban (XARELTO*), apixaban (ELIQUIS*)
Antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression	antidépresseurs tricycliques, amitriptyline (ELAVIL*), désipramine, imipramine (TOFRANIL*), trazodone (OLEPTRO*)
Antiépileptiques, utilisés pour prévenir les crises	carbamazépine (TEGRETOL*), phénytoïne (DILANTIN*), phénobarbital, lamotrigine (LAMICTAL*)
Antifongiques, utilisés pour traiter les infections fongiques	kétoconazole (NIZORAL*), itraconazole (SPORANOX*), voriconazole (VFEND*)
Antigoutteux, utilisés pour traiter la crise de goutte	colchicine
Antinéoplasiques, utilisés dans le traitement du cancer	encorafenib (BRAFTOVI*)
Antimycobactériens, utilisés pour traiter des infections comme la tuberculose	rifabutine (MYCOBUTIN*)
Antipsychotiques, utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale	lurasidone (LATUDA*), lorsqu'elle est prise sans ritonavir
Benzodiazépines, sédatifs souvent utilisés pour traiter l'anxiété	midazolam, injectable
Antagonistes des récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), utilisés pour inhiber la production d'hormones sexuelles	élagolix (ORLISSA*)
Inhibiteurs calciques, utilisés pour diminuer la tension artérielle	diltiazem (CARDIZEM* ou TIAZAC*), desacétyl-diltiazem, félodipine (PLENDIL*), nifédipine (ADALAT*), nicardipine (CARDENE*), vérapamil (SOPTIN*, VERELAN*)
Inhibiteurs de la tyrosine kinase, utilisés pour traiter de faibles numérations plaquettaires	fostamatinib (TAVALISSE*)
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, utilisés pour réduire les taux de cholestérol	atorvastatine (LIPITOR*), rosuvastatine (CRESTOR*)

Immunosuppresseurs, utilisés dans les greffes d'organes	cyclosporine (SANDIMMUNE*, NEORAL*), tacrolimus (PROGRAF*), sirolimus (RAPAMUNE*)
Corticostéroïdes, utilisés pour traiter l'inflammation	dexaméthasone, propionate de fluticasone (FLONASE*, FLOVENT*)
Antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes	clarithromycine (BIAXIN*)
Contraceptifs oraux, utilisés pour la prévention de la grossesse	éthinyloestradiol, norgestimate ou noréthindrone
Agents qui réduisent l'acide gastrique	famotidine (PEPCID AC*)

### Comment utiliser REYATAZ?

- Prenez REYATAZ exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. Ne changez pas votre dose et ne cessez pas de prendre REYATAZ sans en avoir parlé avec votre professionnel de la santé.
- REYATAZ doit toujours être administré avec d'autres antirétroviraux utilisés pour traiter l'infection par le VIH.
- Prenez REYATAZ chaque jour, à peu près à la même heure, avec des aliments.
- Les capsules REYATAZ ne doivent pas être ouvertes; elles doivent être avalées telles quelles avec de l'eau.

### Dose habituelle

Chez les adultes n'ayant jamais pris de médicaments anti-VIH :

- 300 mg une fois par jour, en même temps que 100 mg de ritonavir, 1 fois par jour  
OU
- 400 mg (2 capsules de 200 mg), 1 fois par jour (sans ritonavir)

Chez les adultes ayant déjà pris des médicaments anti-VIH :

- 300 mg une fois par jour, en même temps que 100 mg de ritonavir, 1 fois par jour

Chez les enfants âgés de 6 à 18 ans pesant au moins 20 kg :

- Le professionnel de la santé de votre enfant déterminera la dose qui lui convient le mieux en fonction de son poids.

### Surdose

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de REYATAZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la aussitôt que possible avec des aliments, puis poursuivez le traitement de la manière habituelle. Cependant, si vous sautez une dose, ne doublez pas la dose suivante. Prenez la dose habituelle comme vous le faites normalement.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REYATAZ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez REYATAZ. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées, vomissements
- diarrhée
- douleurs abdominales, indigestion
- maux de tête
- étourdissements
- insomnie
- fièvre
- douleurs musculaires

### Effets secondaires graves et mesures à prendre

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Éruption cutanée</b> : rougeurs, démangeaisons	√		
<b>Problèmes de foie</b> : résultats anormaux aux tests sanguins visant à détecter un problème avec le foie, nausées, vomissements, perte d'appétit, enflure, douleurs, douleur ou sensibilité du côté droit sous les côtes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), urines foncées, selles pâles, fatigue inhabituelle		√	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Acidose lactique</b> (trop d'acide lactique dans le sang) : perte de poids, fatigue, malaise, perte d'appétit, douleurs musculaires		√	

inhabituelles, étourdissements ou vertiges, battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflement, sensation de froid inhabituel, en particulier dans les bras et les jambes, hépatomégalie sévère (foie enflé et dont le volume augmente) avec des symptômes de problèmes de foie tels que : nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, faiblesse, diarrhée			
<b>RARE</b>			
<b>Diabète et glycémie élevée :</b> soif, envie d'uriner et faim excessives, perte de poids inexplicée, mauvaise cicatrisation des plaies, infections		√	
<b>Problèmes cardiaques :</b> battements cardiaques irréguliers, étourdissements, vertiges, essoufflement		√	
<b>Problèmes de vésicule biliaire</b> (calculs biliaires et inflammation) : fièvre, nausées, douleur qui irradie dans l'épaule ou le dos, douleurs aiguës dans la partie supérieure droite de l'abdomen, vomissements, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), selles pâles, urines foncées		√	
<b>Calculs rénaux</b> (pierres aux reins) : douleur sur le côté, sang dans l'urine, douleurs lorsque vous urinez			√
<b>Œdème de Quincke</b> (enflure des tissus sous la peau) : difficulté à respirer, enflure du visage, de la langue, de la gorge, des mains et des pieds, des organes génitaux et du tube digestif provoquant une diarrhée, des nausées et des vomissements			√
<b>Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire et maladies auto-immunes :</b> fièvre,		√	

rougeur, éruption cutanée ou enflure, fatigue, douleurs articulaires ou musculaires, engourdissement ou faiblesse commençant dans les mains et les pieds et remontant vers le tronc, palpitations, douleurs thoraciques ou fréquence cardiaque rapide, jaunissement du blanc des yeux et de la peau, anxiété et irritabilité accompagnées de tremblements des mains ou des doigts, faiblesse musculaire dans les hanches, les cuisses, les épaules, les bras et le cou			
<b>Réactions cutanées graves</b> (érythème polymorphe, SJS, DRESS) : éruptions cutanées graves, démangeaisons, fièvre, ganglions lymphatiques enflés, sensation générale semblable à celle de la grippe, cloques et desquamation (peau qui pèle) qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, sensation de soif, besoin d'uriner moins souvent, réduction de la quantité d'urine			√
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, maux d'estomac et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.



### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

### **Conservation**

Conserver le médicament à une température de 25 °C ou de 15 °C à 30 °C, à l'abri de l'humidité.  
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur REYATAZ :**

- Communiquer 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 destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://bms.com/ca/fr>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-463-6267.

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

Dernière révision : 31 août 2023.

REYATAZ est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

ELIQUIS<sup>MD</sup> est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

\* Les marques de commerce mentionnées dans ce document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.