ANSM - Mis à jour le : 23/08/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATAZANAVIR BIOGARAN 300 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Atazanavir (sous forme de sulfate)..... 300 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : 138 mg de lactose monohydraté par gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule opaque, rouge et bleue, de taille 00, avec « 300 mg » imprimé en blanc sur la coiffe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ATAZANAVIR BIOGARAN, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus (voir rubrique 4.2).

Sur la base des données virologiques et cliniques disponibles chez le patient adulte, aucun bénéfice n'est attendu chez les patients ayant des souches virales multirésistantes aux inhibiteurs de protéase (? 4 mutations).

Le choix d'un traitement par ATAZANAVIR BIOGARAN chez les patients prétraités adultes et pédiatriques devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être initié par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes

La dose recommandée de ATAZANAVIR BIOGARAN est 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour avec de la nourriture. Le ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir (voir rubriques 4.5 et 5.1) (voir aussi la rubrique 4.4 « Retrait du

ritonavir uniquement dans des conditions d'utilisation restreintes »).

Patients pédiatriques (de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg)

La posologie des gélules d'atazanavir chez les patients pédiatriques est basée sur le poids corporel (voir Tableau 1) et ne doit pas excéder la posologie recommandée chez l'adulte. ATAZANAVIR BIOGARAN doit être associé au ritonavir et doit être pris avec de la nourriture.

Tableau 1 : Dose pédiatrique de ATAZANAVIR BIOGARAN gélules et de ritonavir chez les enfants et adolescents (de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg)

Poids corporel (kg)	Dose de ATAZANAVIR BIOGARAN une fois par jour	Dose de ritonavir[a] une fois par jour
15 à moins de 35	200 mg	100 mg
au moins 35	300 mg	100 mg

[a] Ritonavir gélules, comprimés ou solution buvable.

Patients pédiatriques (âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg)

D'autres formulations d'atazanavir peuvent être disponibles pour les patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit des autres formes alternatives). Le passage d'autres formes aux gélules est à privilégier dès que les patients sont capables d'avaler des gélules.

En cas de transition entre les formes de traitement, un changement de dose peut être nécessaire. Consultez le tableau des posologies pour la forme spécifique (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit des autres formes).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. ATAZANAVIR BIOGARAN associé au ritonavir n'est pas recommandé chez les patients hémodialysés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

L'atazanavir associé au ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, ATAZANAVIR BIOGARAN associé au ritonavir doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. ATAZANAVIR BIOGARAN associé au ritonavir ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

En cas de retrait du ritonavir d'un traitement initial comprenant de l'atazanavir boosté par le ritonavir (voir rubrique 4.4), ATAZANAVIR BIOGARAN non boosté peut être maintenu chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à la dose de 400 mg, et chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée avec une réduction de dose à 300 mg administrée une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). ATAZANAVIR BIOGARAN non boosté ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Grossesse et période du post-partum

Pendant les second et troisième trimestres de la grossesse :

ATAZANAVIR BIOGARAN à la dose de 300 mg associé à 100 mg de ritonavir pourrait ne pas permettre d'atteindre une exposition suffisante pour l'atazanavir, notamment en cas de résistance susceptible de compromettre l'efficacité de l'atazanavir voire du traitement dans sa totalité. Compte-tenu des données disponibles limitées et de la variabilité inter-individuelle observée pendant la grossesse, une surveillance des taux plasmatiques peut être envisagée afin d'assurer une exposition adéquate.

Le risque d'une diminution supplémentaire de l'exposition à l'atazanavir est attendu quand l'atazanavir est administré avec des médicaments connus pour réduire l'exposition à l'atazanavir (par exemple : ténofovir disoproxil ou antagonistes des récepteurs H_2).

- Si l'administration de ténofovir disoproxil ou d'un antagoniste des récepteurs H_2 s'avère nécessaire, une augmentation de la dose de ATAZANAVIR BIOGARAN à 400 mg avec 100 mg de ritonavir accompagnée d'une surveillance des taux plasmatiques peut être envisagée (voir rubriques 4.6 et 5.2).

- Il n'est pas recommandé d'utiliser ATAZANAVIR BIOGARAN associé au ritonavir chez les patientes enceintes recevant à la fois du ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H_2.

(Voir rubrique 4.4 « Retrait du ritonavir uniquement dans des conditions d'utilisation restreintes »).

Pendant la période du post-partum :

Après une possible diminution de l'exposition à l'atazanavir pendant les second et troisième trimestres de la grossesse, les expositions à l'atazanavir pourraient augmenter pendant les deux premiers mois qui suivent l'accouchement (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les patientes en post-partum seront étroitement surveillées au regard des effets indésirables.

- Pendant cette période, les patientes en post-partum doivent être traitées selon les mêmes recommandations posologiques que les patientes non enceintes, y compris celles concernant l'administration concomitante de médicaments connus pour modifier l'exposition à l'atazanavir (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique (âgée de moins de 3 mois)

ATAZANAVIR BIOGARAN ne doit pas être utilisé chez l'enfant âgé de moins de 3 mois, notamment en raison du risque potentiel d'ictère nucléaire.

Mode d'administration

Voie orale. Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'atazanavir est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). L'atazanavir associé au ritonavir est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Co-administration avec la simvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.5).

Association avec la rifampicine (voir rubrique 4.5).

Association avec le sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) quand il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (voir rubrique 4.5). En ce qui

concerne la co-administration du sildénafil quand il est utilisé pour traiter le dysfonctionnement érectile, voir les rubriques 4.4 et 4.5.

Co-administration avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, isoforme du cytochrome P450 et qui ont un indice thérapeutique étroit (ex., quétiapine, lurasidone, alfuzosine, astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil, triazolam, midazolam administré par voie orale (pour les précautions d'emploi relatives à l'administration du midazolam par voie parentérale, voir rubrique 4.5), lomitapide et les dérivés de l'ergot de seigle, notamment ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec des produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec une dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec des produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec de l'apalutamide, l'encorafénib et l'ivosidénib (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La co-administration d'atazanavir avec du ritonavir à des doses supérieures à 100 mg une fois par jour n'a pas été cliniquement évaluée. L'utilisation de doses plus élevées de ritonavir peut altérer le profil de tolérance d'atazanavir (effets cardiaques, hyperbilirubinémie) et, par conséquent, n'est pas recommandée. Une augmentation de la dose de ritonavir à 200 mg une fois par jour pourrait être envisagée uniquement en cas de co-administration de l'atazanavir et du ritonavir avec l'éfavirenz. Dans ce cas, une surveillance clinique étroite est justifiée (voir rubrique 4.5).

Patients avec pathologies co-existantes

Insuffisance hépatique

L'atazanavir est principalement métabolisé par le foie et des concentrations plasmatiques élevées ont été observées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.3). La tolérance et l'efficacité de l'atazanavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles hépatiques sévères.

Les patients souffrant d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux présentent un risque plus élevé et potentiellement fatal d'effets indésirables hépatiques. Dans le cadre d'un traitement antiviral concomitant anti-hépatite B ou C, se référer également aux Résumés des Caractéristiques des Produits correspondants à ces médicaments (voir rubrique 4.8).

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, incluant une hépatite chronique active, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique durant leur combinaison de traitement antirétroviral et doivent être surveillés selon la pratique courante. S'il y a des signes d'aggravation de la pathologie hépatique chez de tels patients, une interruption ou un arrêt de traitement doit être envisagé.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, ATAZANAVIR BIOGARAN n'est pas recommandé chez les patients hémodialysés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Allongement de l’intervalle QT

Des allongements asymptomatiques de l'espace PR liés à la dose ont été observés chez des patients recevant de l’atazanavir au cours d'études cliniques. Les médicaments connus pour induire des allongements de l'espace PR doivent être utilisés avec précaution. Chez les patients ayant des antécédents de troubles de la conduction cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire du second ou du troisième degré ou bloc de branche complet), ATAZANAVIR BIOGARAN doit être utilisé avec précaution et seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque (voir rubrique 5.1). ATAZANAVIR BIOGARAN doit être utilisé avec précaution en cas d’association à des médicaments pouvant potentiellement allonger l’intervalle QT et/ou chez les patients ayant des facteurs de risque préexistants (bradycardie, syndrome du QT long congénital, désordres électrolytiques (voir rubriques 4.8 et 5.3)).

Patients hémophiles

Des cas d’augmentation des saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez les patients hémophiles de types A et B traités avec les inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été administrée à certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de protéase ou de le ré-initier si celui-ci avait été interrompu. Une relation de causalité a été évoquée, bien que le mécanisme d’action n’ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d’augmentation des saignements.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu’il existe un effet du traitement, aucun lien n’est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Dans les études cliniques, il a été démontré que l’atazanavir (avec ritonavir) induisait moins de dyslipidémies que l’association lopinavir-ritonavir chez des patients naïfs de traitement (étude 138) ou chez des patients prétraités (étude 045) (voir rubrique 5.1).

Hyperbilirubinémie

Des élévations réversibles de la bilirubine indirecte (non conjuguée) liées à l'inhibition de l'UDP? glucuronosyl transférase (UGT) ont été observées chez des patients recevant de l’atazanavir (voir rubrique 4.8). Des élévations des transaminases hépatiques associées à des élévations de la bilirubine, chez les patients recevant ATAZANAVIR BIOGARAN, doivent faire l'objet d'une recherche d’autres étiologies. Un traitement antirétroviral alternatif à ATAZANAVIR BIOGARAN peut être envisagé si la jaunisse ou l'ictère scléral observé est jugé intolérable par le patient. Une réduction de la dose d’atazanavir pour pallier cet effet, n'est pas recommandée dans la mesure où cela peut entraîner une perte de l'efficacité thérapeutique et l'apparition de résistance.

L'indinavir est également associé à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) due à l'inhibition de l'UGT. Les associations d’atazanavir et d'indinavir n'ont pas été étudiées et la co-administration de ces deux médicaments n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Retrait du ritonavir uniquement dans des conditions d'utilisation restreintes

ATAZANAVIR BIOGARAN boosté par le ritonavir constitue le traitement standard recommandé afin d'assurer l'atteinte de paramètres pharmacocinétiques et de taux de suppression virologique optimaux.

Le retrait du ritonavir d'un traitement par ATAZANAVIR BIOGARAN boosté n'est pas recommandé, mais il peut être envisagé chez des patients adultes à la dose de 400 mg administré une fois par jour avec de la nourriture uniquement selon les conditions restreintes suivantes :

- absence d'échec virologique antérieur ;
- charge virale indétectable pendant les 6 derniers mois sous le traitement en cours ;
- souches virales du VIH sans mutations de résistance (RAMs) au traitement en cours.

ATAZANAVIR BIOGARAN administré sans ritonavir ne devrait pas être envisagé chez les patients traités par du ténofovir disoproxil ainsi que d'autres médicaments concomitants qui réduisent la biodisponibilité de l'atazanavir (voir rubrique 4.5 « En cas de retrait du ritonavir d'un traitement comprenant de l'atazanavir boosté »), ou en cas d'observance incertaine.

ATAZANAVIR BIOGARAN administré sans ritonavir ne devrait pas être utilisé chez les patientes enceintes car cela peut entraîner une exposition insuffisante, ce qui serait préoccupant pour l'infection maternelle et le risque de transmission verticale.

Cholélithiase

Des cholélithiases ont été rapportées chez des patients recevant de l'atazanavir (voir rubrique 4.8). Des patients ont dû être hospitalisés, et certains d'entre eux ont présenté des complications. En cas de signes ou de symptômes de cholélithiase, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement peut être envisagé.

Maladie rénale chronique

Des insuffisances rénales chroniques ont été rapportées après la commercialisation chez les patients infectés par le VIH traités par atazanavir, avec ou sans ritonavir. Une large étude observationnelle prospective a montré une association entre une augmentation de l'incidence des insuffisances rénales chroniques et une exposition cumulée au traitement contenant de l'atazanavir/ritonavir chez des patients infectés par le VIH avec un DFGe initialement normal. Cette association a été observée indépendamment de l'exposition au ténofovir disoproxil. Une surveillance régulière de la fonction rénale des patients doit être maintenue pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.8).

Néphrolithiase

Des néphrolithiases ont été rapportées chez des patients recevant de l'atazanavir (voir rubrique 4.8). Des patients ont dû être hospitalisés, et certains d'entre eux ont présenté des complications. Dans certains cas, la néphrolithiase a été associée à une insuffisance rénale aigüe ou à une insuffisance rénale. En cas de signes ou de symptômes de néphrolithiase, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement peut être envisagé.

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Eruptions cutanées et syndromes associés

Les éruptions cutanées (rashs) sont habituellement des éruptions maculo-papuleuses légères à modérées survenant au cours des trois premières semaines de traitement par l'atazanavir.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), d'érythème multiforme, d'éruption cutanée toxique et de syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS) ont été rapportés chez des patients recevant de l'atazanavir. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes et doivent être étroitement suivis en cas d'apparition de réactions cutanées. ATAZANAVIR BIOGARAN doit être arrêté en cas de survenue d'une éruption cutanée sévère.

La prise en charge la plus appropriée de ces effets dépend du diagnostic précoce et de l'arrêt immédiat des médicaments suspectés. En cas de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou un syndrome DRESS associé à l'utilisation d'atazanavir, le patient ne doit pas reprendre ATAZANAVIR BIOGARAN.

Interactions avec d'autres médicaments

L'association de l'atazanavir avec l'atorvastatine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'atazanavir avec la névirapine ou l'éfavirenz n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Si la co-administration d'atazanavir et d'un INNTI est nécessaire, une augmentation de la dose de ATAZANAVIR BIOGARAN et de ritonavir respectivement à 400 mg et 200 mg, en association avec l'éfavirenz pourrait être envisagée avec une surveillance médicale étroite.

L'atazanavir est principalement métabolisé par le CYP3A4. La co-administration de ATAZANAVIR BIOGARAN avec des médicaments inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Inhibiteurs de la PDE5 utilisés dans le traitement du dysfonctionnement érectile : des précautions particulières doivent être prises lors de la prescription des inhibiteurs de la PDE5 (sildénafil, tadalafil ou vardénafil) dans le traitement du dysfonctionnement érectile chez les patients recevant de l'atazanavir. La co-administration de ATAZANAVIR BIOGARAN avec ces

spécialités pharmaceutiques peut entraîner une forte augmentation de leurs concentrations et la survenue des effets indésirables associés aux inhibiteurs de la PDE5 tels que l'hypotension, des anomalies visuelles et un priapisme (voir rubrique 4.5).

La co-administration du voriconazole et de l'atazanavir associé au ritonavir n'est pas recommandée, à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque ne justifie l'utilisation du voriconazole.

Chez une majorité de patients, une diminution de l'exposition à la fois au voriconazole et à l'atazanavir est attendue. Une augmentation significative de l'exposition au voriconazole est attendue chez un petit nombre de patients sans allèle fonctionnel CYP2C19 (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante d'atazanavir/ritonavir et de fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante du salmétérol et de l'atazanavir peut entraîner une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol. La co-administration du salmétérol et de ATAZANAVIR BIOGARAN n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'absorption d'atazanavir peut être diminuée dans les situations où le pH gastrique est augmenté quelle qu'en soit la cause.

La co-administration d'atazanavir avec les inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5). Si l'association de l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée, associée à une augmentation de la posologie d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; des posologies des inhibiteurs de la pompe à protons comparables à l'oméprazole 20 mg ne doivent pas être dépassées.

La co-administration d'atazanavir et d'autres contraceptifs hormonaux ou des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate ou noréthindrone n'a pas été étudiée et par conséquent doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Sécurité d'emploi

Des allongements asymptomatiques de l'espace PR ont été plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez l'adulte. Des cas de bloc atrioventriculaire asymptomatique de premier et de deuxième degré ont été rapportés chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises avec les médicaments connus pour induire des allongements de l'espace PR. Chez les patients pédiatriques avec des problèmes préexistants de conduction (bloc de branche de deuxième degré ou atrioventriculaire plus élevé ou complexe), ATAZANAVIR BIOGARAN doit être utilisé avec précaution et seulement si les bénéfices l'emportent sur le risque. Une surveillance cardiaque est recommandée sur la base des données cliniques disponibles (par exemple, bradycardie).

Efficacité

L'atazanavir/ritonavir n'est pas efficace sur les souches virales présentant des mutations de résistance multiples.

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque l'atazanavir et le ritonavir sont co-administrés, le profil d'interaction métabolique du ritonavir peut prédominer puisque le ritonavir est un inhibiteur du CYP3A4 plus puissant que l'atazanavir. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit être consulté avant l'initiation d'un traitement à base d'atazanavir et de ritonavir.

L'atazanavir est métabolisé au niveau du foie par le CYP3A4. Il inhibe le CYP3A4. Par conséquent, l'atazanavir est contre-indiqué avec les médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui ont un indice thérapeutique étroit : quétiapine, lurasidone, alfuzosine, astémizole, terfénadine, cisapride, pimozide, quinidine, bépridil, triazolam, midazolam administré par voie orale, lomitapide et alcaloïdes de l'ergot de seigle, notamment ergotamine et dihydroergotamine (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante d'atazanavir et de produits contenant du grazoprévir, y compris l'association à dose fixe d'elbasvir/grazoprévir est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques de grazoprévir et d'elbasvir et de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT associée à des concentrations accrues de grazoprévir (voir rubrique 4.3). La co?administration de ATAZANAVIR BIOGARAN avec la combinaison de dose fixe de glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT, du fait d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques du glécaprévir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3).

Autres interactions

Les interactions entre l'atazanavir et les autres médicaments sont listées dans le tableau ci-dessous (une augmentation est indiquée par ???, une diminution par ???, une absence de changement par ???). Quand ils sont disponibles, les intervalles de confiance (IC) à 90 % sont présentés entre parenthèses. Sauf indication contraire, les études présentées dans le tableau 2 ont été conduites chez des sujets sains. Il est important de noter que de nombreuses études ont été conduites avec de l'atazanavir non boosté, qui n'est pas le schéma recommandé pour l'atazanavir (voir rubrique 4.4).

Si le retrait du ritonavir est médicalement justifié dans des conditions d'utilisation restreintes (voir rubrique 4.4), une attention particulière doit être portée aux interactions de l'atazanavir qui peuvent être modifiées en l'absence du ritonavir (voir les informations après le tableau 2 ci-dessous).

Tableau 2 : Interactions entre l'atazanavir et les autres médicaments

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTIVIRAUX ANTI-VHC		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Grazoprévir 200 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC d’atazanavir : ?43 % (?30 % ?57 %) C_{max} d’atazanavir : ?12 % (?1 % ?24 %) C_{min} d’atazanavir : ?23 % (?13 % ?134 %) ASC du grazoprévir : ?958 % (?678 % ? 1339 %) C_{max} du grazoprévir : ?524 % (?342 % ? 781 %) C_{min} du grazoprévir : ?1064 % (?696 % ? 1602 %) Les concentrations de grazoprévir étaient fortement augmentées lors de l'administration concomitante d’atazanavir/ritonavir.	L'administration concomitante d’atazanavir et d'elbasvir/ grazoprévir est contre-indiquée en raison d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques de grazoprévir et d'une augmentation potentielle du risque d'élévation des taux d’ALAT (voir rubrique 4.3).
Elbasvir 50 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC d’atazanavir : ?7 % (?2 % ?17 %) C_{max} d’atazanavir : ?2 % (?4 % ?8 %) C_{min} d’atazanavir : ?15 % (?2 % ?29 %) ASC d'elbasvir : ?376 % (?307 % ?456 %) C_{max} d’elbasvir : ?315 % (?246 % ?397 %) C_{min} d’elbasvir : ?545 % (?451 % ?654 %) Les concentrations d'elbasvir étaient augmentées lors de l'administration concomitante d’atazanavir/ritonavir.	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Sofosbuvir 400 mg/ velpatasvir 100 mg/ voxilaprévir 100 mg en dose unique* (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC de sofosbuvir : ?40% (?25% ?57%) C_{max} du sofosbuvir : ?29% (?9%?52%) ASC de velpatasvir : ?93% (?58% ? 136%) C_{max} de velpatasvir : ?29% (?7% ?56%) ASC de voxilaprévir : ?331% (?276% ? 393%) C_{max} de voxilaprévir : ?342% (?265%? 435%) * Absence d'interaction pharmacocinétique dans les limites de 70-143% L'effet sur l'exposition à l'atazanavir et au ritonavir n'a pas été étudié. Attendu : ? Atazanavir ? Ritonavir Le mécanisme de l'interaction entre atazanavir/ritonavir et sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprévir consiste en une inhibition de l'OATP1B, de la P-gp, et du CYP3A.	La co-administration d'atazanavir et de produits contenant du voxilaprévir devrait augmenter la concentration de voxilaprévir. La co-administration d'atazanavir et de traitements contenant du voxilaprévir n'est pas recommandée.
Glécaprévir 300 mg/ pibrentasvir 120 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg une fois par jour*)	ASC de glécaprévir : ?553% (?424%? 714%) C_{max} de glécaprévir : ?306% (?215%? 423%) C_{min} de glécaprévir : ?1330% (?885% ? 1970%) ASC de pibrentasvir : ?64% (?48% ?82%) C_{max} de pibrentasvir : ?29% (?15% ? 45%) C_{min} de pibrentasvir : ?129% (?95% ? 168%) * Effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de glécaprévir et pibrentasvir.	La co-administration d'atazanavir et de glécaprévir/pibrentasvir est contre-indiquée en raison de l'augmentation potentielle du risque d'élévation des ALAT, du fait d'une augmentation significative des concentrations plasmatiques du glécaprévir et du pibrentasvir (voir rubrique 4.3)
ANTIPLAQUETTAIRES		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Ticagrélor	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	La co-administration d'atazanavir avec le ticagrélor n'est pas recommandée du fait d'une augmentation potentielle de l'activité antiplaquettaire du ticagrélor.
Clopidogrel	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	La co-administration avec le clopidogrel n'est pas recommandée du fait d'une diminution potentielle de l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.
Prasugrel	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le prasugrel est co-administré avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir).
ANTIRETROVIRAUX		
Inhibiteurs de protéase : la co-administration d'atazanavir/ritonavir et d'autres inhibiteurs de protéase n'a pas été étudiée, mais elle serait susceptible d'induire une augmentation de l'exposition aux autres inhibiteurs de protéase. Par conséquent, une telle co-administration n'est pas recommandée.		
Ritonavir 100 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour) Etudes conduites chez des patients infectés par le VIH	ASC d'atazanavir : ?250 % (?144 % ?403 %)* C_{max} d'atazanavir : ?120 % (?56 % ?211 %)* C_{min} d'atazanavir : ?713 % (?359 % ? 1339 %)* *Dans une analyse combinée, l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg (n = 33) a été comparé à l'atazanavir 400 mg sans ritonavir (n = 28). Le mécanisme de l'interaction entre l'atazanavir et le ritonavir consiste en une inhibition du CYP3A4.	Le ritonavir 100 mg une fois par jour agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir.
Indinavir	L'indinavir est associé à une hyperbilirubinémie indirecte non conjuguée due à l'inhibition de l'UGT.	La co-administration d'atazanavir et de l'indinavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Lamivudine 150 mg deux fois par jour + zidovudine 300 mg deux fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations de lamivudine et de zidovudine n'a été observé.	Sur la base de ces données et considérant qu'un impact significatif du ritonavir sur la pharmacocinétique des INTIs n'est pas attendu, la co?administration de ces médicaments et d'atazanavir n'est pas supposée altérer significativement la pharmacocinétique de ces médicaments lorsqu'ils sont co?administrés.
Abacavir	La co-administration d'abacavir et d'atazanavir n'est pas supposée modifier significativement l'exposition à l'abacavir.	
Didanosine 200 mg en dose unique (comprimés tamponnés) /stavudine 40 mg en dose unique (atazanavir 400 mg en dose unique)	Administration concomitante d'atazanavir avec ddI+d4T (à jeun) ASC d'atazanavir : ?87 % (?92 % ?79 %) C_{max} d'atazanavir : ?89 % (?94 % ?82 %) C_{min} d'atazanavir : ?84 % (?90 % ?73 %) Atazanavir, dosé une heure après ddI+d4T (à jeun) ASC d'atazanavir : ?3 % (?36 % ?67 %) C_{max} d'atazanavir : ?12 % (?33 % ?18 %) C_{min} d'atazanavir : ?3 % (?39 % ?73 %) Les concentrations d'atazanavir ont été fortement diminuées lors de la co?administration avec la didanosine (comprimés tamponnés) et la stavudine. Le mécanisme de l'interaction est une diminution de la solubilité de l'atazanavir suite à l'augmentation du pH liée à la présence d'agents antiacides dans la didanosine comprimés tamponnés. Aucun effet significatif sur les concentrations de didanosine et de stavudine n'a été observé.	La didanosine doit être prise à jeun, 2 heures après l'atazanavir administré avec de la nourriture. Il n'est pas attendu une modification significative de l'exposition à la stavudine lors de la co-administration de la stavudine et de l'atazanavir.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Didanosine 400 mg (gélules gastro? résistantes) en dose unique (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	Didanosine (avec nourriture) ASC de la didanosine : ?34 % (?41 % ? 27 %) C_{max} de la didanosine : ?38 % (?48 % ? 26 %) C_{min} de la didanosine : ?25 % (?8 % ?69 %) Aucun effet significatif sur les concentrations d'atazanavir n'a été observé lors de son administration avec la didanosine gastro-résistante, mais l'administration avec de la nourriture a diminué les concentrations de didanosine.	
Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour) 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil Etudes conduites chez des patients infectés par le VIH	ASC d'atazanavir : ?22 % (?35 % ?6 %) * C_{max} d'atazanavir : ?16 % (?30 % ?0 %) * C_{min} d'atazanavir : ?23 % (?43 % ?2 %) * * Dans une analyse combinée de différentes études cliniques, l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg co-administré avec le ténofovir disoproxil 245 mg (n= 39) était comparé avec l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg (n= 33). L'efficacité d'atazanavir/ritonavir en association avec le ténofovir disoproxil a été démontrée chez les patients prétraités dans l'étude clinique 045 et chez les patients naïfs dans l'étude clinique 138 (voir rubriques 4.8. et 5.1). Le mécanisme de l'interaction entre l'atazanavir et le ténofovir disoproxil n'est pas connu.	En cas de co-administration avec le ténofovir disoproxil, il est recommandé de prendre l'atazanavir 300 mg associé à 100 mg de ritonavir et 245 mg de ténofovir disoproxil (le tout en une prise par jour avec de la nourriture).
Ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour) 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil équivaut à 245 mg de ténofovir disoproxil	ASC du ténofovir disoproxil : ?37 % (?30 % ?45 %) C_{max} du ténofovir disoproxil : ?34 % (?20 % ?51 %) C_{min} du ténofovir disoproxil : ?29 % (?21 % ?36 %)	Les patients devront être soumis à une surveillance étroite des effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, en particulier des troubles rénaux.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le soir) : médicaments administrés avec de la nourriture ASC d'atazanavir : ?0 %(?9 % ?10 %)* C_{max} d'atazanavir : ?17 %(?8 % ?27 %)* C_{min} d'atazanavir : ?42 %(?51 % ?31 %)*	La co-administration d'éfavirenz et d'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4)
Efavirenz 600 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour avec ritonavir 200 mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le soir) : médicaments administrés avec de la nourriture ASC d'atazanavir : ?6 % (?10 % ?26 %)*/** C_{max} d'atazanavir : ?9 % (?5 % ?26 %)*/** C_{min} d'atazanavir : ?12 % (?16 % ?49 %)*/** * Comparé à l'atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en une prise par jour le soir sans éfavirenz. Cette diminution de la C_{min} d'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction éfavirenz/atazanavir consiste en une induction du CYP3A4. ** basé sur une comparaison historique.	
Névirapine 200 mg deux fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour) Etude conduite chez des patients infectés par le VIH	ASC de la névirapine : ?26 % (?17 % ?36 %) C_{max} de la névirapine : ?21 % (?11 % ?32 %) C_{min} de la névirapine : ?35 % (?25 % ?47 %) ASC d'atazanavir : ?19 % (?35 % ?2 %)* C_{max} d'atazanavir : ?2 % (?15 % ?24 %)* C_{min} d'atazanavir : ?59 % (?73 % ?40 %)* * comparé à l'atazanavir 300 mg /ritonavir 100 mg sans névirapine. Cette diminution de la C_{min} d'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction névirapine/atazanavir consiste en une induction du CYP3A4.	La co-administration de la névirapine et de l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
Inhibiteurs de l'intégrase		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Raltégravir 400 mg deux fois par jour (atazanavir/ritonavir)	ASC du raltégravir : ? 41 % C_{max} du raltégravir : ? 24 % C_{12hr} du raltégravir : ? 77 % Le mécanisme consiste en une inhibition de l'UGT1A1.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour raltégravir.
ANTIBIOTIQUES		
Clarithromycine 500 mg deux fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)	ASC de la clarithromycine : ?94 % (?75 % ?116 %) C_{max} de la clarithromycine : ?50 % (?32 % ?71 %) C_{min} de la clarithromycine : ?160 % (?135 % ?188 %) 14-OH clarithromycine ASC de la 14-OH clarithromycine : ?70 % (?74 % ?66 %) C_{max} de la 14-OH clarithromycine : ?72 % (?76 % ?67 %) C_{min} de la 14-OH clarithromycine : ?62 % (?66 % ?58 %) ASC d'atazanavir : ?28 % (?16 % ?43 %) C_{max} d'atazanavir : ?6 % (?7 % ?20 %) C_{min} d'atazanavir : ?91 % (?66 % ?121 %) Une réduction de la dose de clarithromycine pourrait entraîner des concentrations thérapeutiques insuffisantes de la 14-OH clarithromycine. Le mécanisme de l'interaction de la clarithromycine et de l'atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A4.	Aucune recommandation concernant la réduction de dose ne peut être faite ; en conséquence, une surveillance est nécessaire lorsque l'atazanavir est co-administré avec la clarithromycine.
ANTIFONGIQUES		
Kétoconazole 200 mg une fois par jour (400 mg d'atazanavir une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations d'atazanavir n'a été observé.	Le kétoconazole et l'itraconazole doivent être utilisés avec précaution avec l'atazanavir/ritonavir, des doses élevées de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées.
Itraconazole	L'itraconazole, comme le kétoconazole, est un puissant inhibiteur ainsi qu'un substrat du cytochrome CYP3A4.	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
	Sur la base de données obtenues avec d'autres IPs boostés et le kétoconazole, où l'ASC du kétoconazole a été multipliée par un facteur 3, une augmentation des concentrations du kétoconazole ou de l'itraconazole est attendue avec l'atazanavir/ritonavir.	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Voriconazole 200 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour) Sujets avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19.	ASC du voriconazole : ?33 % (?42 % ?22 %) C_{max} du voriconazole : ?10 % (?22 % ?4 %) C_{min} du voriconazole : ?39 % (?49 % ?28 %) ASC d'atazanavir : ?12 % (?18 % 5 %) C_{max} d'atazanavir : ?13 % (?20 % ?4 %) C_{min} d'atazanavir : ? 20 % (?28 % ?10 %) ASC du ritonavir : ?12 % (?17 % ?7 %) C_{max} du ritonavir : ?9 % (?17 % ?0 %) C_{min} du ritonavir : ?25 % (?35 % ?14 %) Chez une majorité de patients avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19, une diminution de l'exposition à la fois au voriconazole et à l'atazanavir est attendue.	La co-administration du voriconazole et de l'atazanavir associé au ritonavir n'est pas recommandée, à moins qu'une évaluation du bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole (voir rubrique 4.4). Si possible, on détermine le génotype CYP2C19 d'un patient au moment où le traitement par voriconazole s'avère nécessaire. Par conséquent, si l'association ne peut être évitée, les recommandations suivantes s'imposent selon le statut du CYP2C19 : - chez les patients avec au moins un allèle fonctionnel CYP2C19, une surveillance clinique étroite est recommandée pour déceler une perte de l'efficacité à la fois du voriconazole (signes cliniques) et de l'atazanavir (réponse virologique). - chez les patients sans allèle fonctionnel CYP2C19, une surveillance clinique et biologique étroite des effets indésirables associés au voriconazole est recommandée. La sécurité et l'efficacité sont surveillées quand il n'est pas possible de déterminer le génotype.
Voriconazole 50 mg deux fois par jour (atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg une fois par jour) Sujets sans allèle fonctionnel CYP2C19.	ASC du voriconazole : ?561 % (?451 % ?699 %) C_{max} du voriconazole : ?438 % (?355 % ?539 %) C_{min} du voriconazole : ?765 % (?571 % ?1020 %) ASC d'atazanavir : ?20 % (?35 % ?3 %) C_{max} d'atazanavir : ?19 % (?34 % ?0.2 %) C_{min} d'atazanavir : ? 31 % (?46 % ?13 %) ASC du ritonavir : ?11 % (?20 % ?1 %) C_{max} du ritonavir : ?11 % (?24 % ?4 %) C_{min} du ritonavir : ?19 % (?35 % ?1 %) Chez un petit nombre de patients sans allèle fonctionnel CYP2C19, une augmentation significative de l'exposition au voriconazole est attendue.	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Fluconazole 200 mg une fois par jour (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)	Les concentrations d'atazanavir et de fluconazole n'ont pas été significativement modifiées quand l'atazanavir/ritonavir a été co?administré avec le fluconazole.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour le fluconazole et l'atazanavir.
ANTIMYCOBACTERIENS		
Rifabutine 150 mg deux fois par semaine (atazanavir 300 mg et ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC de la rifabutine : ?48 % (?19 % ?84 %) ** C_{max} de la rifabutine : ?149 % (?103 % ? 206 %) ** C_{min} de la rifabutine : ?40 % (?5 % ?87 %) ** ASC de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ? 990 % (?714 % ?1361 %)** C_{max} de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ? 677 % (?513 % ?883 %)** C_{min} de la 25-O-désacétyl-rifabutine : ? 1045 % (?715 % ?1510 %)** **Comparée à la rifabutine 150 mg une fois par jour administrée seule. ASC totale de la rifabutine et de 25-O-désacétyl-rifabutine : ? 119 % (? 78 % ? 169 %). Lors des précédentes études, la pharmacocinétique de l'atazanavir n'a pas été altérée par la rifabutine.	Lorsque la rifabutine est administrée avec l'atazanavir, une dose de rifabutine de 150 mg administrée 3 fois par semaine à des jours fixes (par exemple, lundi-mercredi-vendredi) est recommandée. Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, dont la neutropénie et l'uvéite, est justifiée du fait de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Une réduction posologique supplémentaire de la rifabutine à 150 mg deux fois par semaine à des jours fixes est recommandée chez les patients ne tolérant pas la dose de 150 mg trois fois par semaine. Il convient de noter que la posologie de 150 mg deux fois par semaine pourrait ne pas permettre une exposition optimale à la rifabutine, conduisant ainsi à un risque de résistance à la rifamycine et à l'échec du traitement. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour l'atazanavir.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Rifampicine	La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4 et entraîne une diminution de 72 % de l'ASC d'atazanavir qui peut résulter en un échec virologique et un développement de résistance. Lors de l'augmentation de la posologie d'atazanavir ou d'autres inhibiteurs de protéase associés au ritonavir, pour palier à la diminution de l'exposition, une fréquence élevée de réactions hépatiques a été rapportée.	La co-administration de la rifampicine et de l'atazanavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIPSYCHOTIQUES		
Quétiapine	Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir, une augmentation des concentrations de la quétiapine est attendue.	La co-administration de la quétiapine et de l'atazanavir est contre-indiquée car l'atazanavir peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine. Une augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine peut conduire à un coma (voir rubrique 4.3).
Lurasidone	Du fait de l'inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir, une augmentation des concentrations de la lurasidone est attendue.	La co-administration de lurasidone et d'atazanavir est contre-indiquée, car elle peut augmenter la toxicité liée à la lurasidone (voir rubrique 4.3).
AGENTS ANTIACIDES		
Antagonistes des récepteurs H_2		
Sans ténofovir		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Chez les patients infectés par le VIH sous atazanavir/ritonavir à la dose recommandée de 300/100 mg une fois par jour		Pour les patients ne prenant pas de ténofovir disoproxil, si l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg est associé aux antagonistes des récepteurs H_2, une dose équivalente à 20 mg de famotidine 2 fois par jour ne doit pas être dépassée. Si une dose supérieure de l'antagoniste des récepteurs H_2 est nécessaire (i.e. 40 mg de famotidine 2 fois par jour ou équivalent), une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir peut être envisagée.
Famotidine 20 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir : ?18 % (?25 % ?1 %) C_{max} d'atazanavir : ?20 % (?32 % ?7 %) C_{min} d'atazanavir : ?1 % (?16 % ?18 %)	
Famotidine 40 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir : ?23 % (?32 % ?14 %) C_{max} d'atazanavir : ?23 % (?33 % ?12 %) C_{min} d'atazanavir : ?20 % (?31 % ?8 %)	
Chez les volontaires sains sous atazanavir/ritonavir à une dose augmentée à 400/100 mg une fois par jour		
Famotidine 40 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir : ?3 % (?14 % ?22 %) C_{max} d'atazanavir : ?2 % (?13 % ?8 %) C_{min} d'atazanavir : ?14 % (?32 % ?8 %)	
Avec ténofovir disoproxil 245 mg une fois par jour		
Chez les patients infectés par le VIH sous atazanavir/ritonavir à la dose recommandée de 300/100 mg une fois par jour		Chez les patients prenant du ténofovir disoproxil, si l'association d'atazanavir/ritonavir est co? administrée avec le ténofovir disoproxil et un antagoniste des récepteurs H_2, une augmentation de la dose d'atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir est recommandée. Ne pas dépasser une dose équivalente de 40 mg de famotidine deux fois par jour.
Famotidine 20 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir : ?21 % (?34 % ?4 %) * C_{max} d'atazanavir : ?21 % (?36 % ?4 %) * C_{min} d'atazanavir : ?19 % (?37 % ?5 %) *	
Famotidine 40 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir : ?24 % (?36 % ?11 %)* C_{max} d'atazanavir : ?23 % (?36 % ?8 %) * C_{min} d'atazanavir : ?25 % (?47 % ?7 %) *	
Chez les patients infectés par le VIH sous atazanavir/ritonavir à une dose augmentée à 400/100 mg une fois par jour		
Famotidine 20 mg deux fois par jour	ASC d'atazanavir : ?18 % (?6,5 % ?30 %)* C_{max} d'atazanavir : ?18 % (?6,7 % ?31 %)* C_{min} d'atazanavir : ?24 % (?10 % ?39 %)*	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Famotidine 40 mg deux fois par jour	ASC d’atazanavir : ?2,3 % (?13 % ?10 %) C_{max} d’atazanavir : ?5 % (?17 % ?8,4 %)* C_{min} d’atazanavir : ?1,3 % (?10 % ?15 %)*	
	*Comparé à atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour et à ténofovir disoproxil 245 mg, le tout en une prise unique par jour avec de la nourriture. Comparé à atazanavir 300 mg associé à ritonavir 100 mg sans ténofovir disoproxil, il est attendu une diminution supplémentaire d’environ 20 % des concentrations d’atazanavir. Le mécanisme de l’interaction consiste en une diminution de la solubilité de l’atazanavir suite à l’augmentation du pH intra-gastrique avec les antagonistes des récepteurs H_2.	
Inhibiteurs de la pompe à protons		
Oméprazole 40 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le matin) : 2 heures après l’oméprazole ASC d’atazanavir : ?61 % (?65 % ?55 %) C_{max} d’atazanavir : ?66 % (?62 % ?49 %) C_{min} d’atazanavir : ?65 % (?71 % ?59 %)	La co-administration d’atazanavir associé au ritonavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée. Si l'association est jugée indispensable, une surveillance clinique étroite est recommandée en association avec une augmentation de la dose d’atazanavir à 400 mg avec 100 mg de ritonavir ; des doses d'inhibiteurs de la pompe à protons comparables à 20 mg d'oméprazole ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 4.4).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Oméprazole 20 mg une fois par jour (atazanavir 400 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	Atazanavir (pris le matin) : 1 heure après l'oméprazole ASC d'atazanavir : ?30 % (?43 % ?14 %) * C_{max} d'atazanavir : ?31 % (?42 % ?17 %) * C_{min} d'atazanavir : ?31 % (?46 % ?12 %) * * Comparé à l'atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour. La diminution d'ASC, C_{max} et C_{min} n'a pas été compensée quand la prise d'une dose augmentée d'atazanavir/ritonavir (400/100 mg une fois par jour) a été espacée de celle de l'oméprazole par un intervalle de 12 heures. Bien que non-étudiés, des résultats similaires sont attendus avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Cette diminution de l'exposition à l'atazanavir pourrait diminuer l'efficacité de l'atazanavir. Le mécanisme d'interaction consiste en une diminution de la solubilité d'atazanavir suite à l'augmentation du pH intra-gastrique avec les inhibiteurs de la pompe à protons.	
Antiacides		
Antiacides et médicaments contenant des tampons antiacides	Une baisse des concentrations plasmatiques d'atazanavir est possible en cas de co-prescription d'atazanavir avec des antiacides, y compris des médicaments tamponnés, du fait d'une augmentation du pH gastrique induite par ces médicaments.	L'atazanavir doit être administré 2 heures avant ou 1 heure après les antiacides ou des médicaments tamponnés.
ANTAGONISTE DES RECEPTEURS ALPHA-1 ADRENERGIQUES		
Alfuzosine	Une augmentation des concentrations d'alfuzosine est possible et peut induire une hypotension. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.	La co-administration de l'alfuzosine et de l'atazanavir est contre- indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTICOAGULANTS		
Anticoagulants oraux d'action directe (AODs)		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Apixaban **Rivaroxaban**	Une augmentation des concentrations d'apixaban et du rivaroxaban est possible et peut induire un risque plus élevé de saignement. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et de la P-gp par l'atazanavir/ritonavir. Le ritonavir est un inhibiteur puissant à la fois du CYP3A4 et de la P-gp. L'atazanavir est un inhibiteur du CYP3A4. Le potentiel d'inhibition de la P-gp par l'atazanavir n'est pas connu et ne peut être exclu.	La co-administration d'apixaban ou du rivaroxaban et de l'atazanavir associé au ritonavir n'est pas recommandée.
Dabigatran	Une augmentation des concentrations d'apixaban et du rivaroxaban est possible et peut induire un risque plus élevé de saignement. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition de la P-gp. Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp. Le potentiel d'inhibition de la P-gp par l'atazanavir n'est pas connu et ne peut être exclu.	La co-administration du dabigatran et de l'atazanavir associé au ritonavir n'est pas recommandée.
Edoxaban	Une augmentation des concentrations d'édoxaban est possible et peut induire un risque plus élevé de saignement. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition de la P-gp par l'atazanavir/ritonavir. Le ritonavir est un inhibiteur puissant de la P-gp. Le potentiel d'inhibition de la P-gp par l'atazanavir n'est pas connu et ne peut être exclu.	La prudence s'impose quand l'édoxaban est utilisé avec l'atazanavir. Veuillez-vous référer aux rubriques 4.2 et 4.5 du RCP de l'édoxaban pour les recommandations posologiques d'édoxaban en cas de co-administration avec les inhibiteurs de la P-gp.
Antivitamines K		
Warfarine	La co-administration avec l'atazanavir peut potentiellement augmenter ou diminuer les concentrations de la warfarine.	Il est recommandé de surveiller étroitement l'International Normalised Ratio (INR) lors du traitement avec l'atazanavir, particulièrement en début de traitement.
ANTIEPILEPTIQUES		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Carbamazépine	L'atazanavir peut augmenter les taux plasmatiques de carbamazépine par inhibition du CYP3A4. En raison de l'effet inducteur de la carbamazépine, une réduction des concentrations d'atazanavir ne peut être exclue.	La carbamazépine en association avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) est contre-indiquée du fait du risque de perte de réponse virologique et de développement d'une résistance (voir rubrique 4.3). Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.
Phénytoïne, phénobarbital	Le ritonavir peut réduire les taux plasmatiques de phénytoïne et/ou de phénobarbital par induction du CYP2C9 et du CYP2C19. En raison de l'effet inducteur de la phénytoïne/du phénobarbital, une réduction des concentrations d'atazanavir ne peut être exclue.	Le phénobarbital et la phénytoïne en association avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) sont contre-indiqués du fait du risque de perte de réponse virologique et de développement d'une résistance (voir rubrique 4.3). Une surveillance étroite de la réponse virologique des patients doit être mise en place.
Lamotrigine	La co-administration de la lamotrigine et de l'atazanavir/ritonavir peut diminuer les concentrations plasmatiques de la lamotrigine par induction de l'UGT1A4.	La lamotrigine doit être utilisée avec précaution en association avec l'atazanavir/ritonavir. Si besoin, il convient de mesurer les concentrations de lamotrigine et d'ajuster la posologie en fonction des résultats.
ANTICANCEREUX ET IMMUNOSUPPRESSEURS		
Anticancéreux		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Apalutamide	Le mécanisme de l'interaction consiste en une induction du CYP3A4 par l'apalutamide et en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir/le ritonavir.	La co-administration avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) est contre-indiquée du fait d'une diminution potentielle de la concentration plasmatique d'atazanavir et de ritonavir entraînant une perte de réponse virologique et une résistance possible à la classe des inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.3). De plus, les concentrations sériques d'apalutamide peuvent augmenter en cas de co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, entraînant des effets indésirables graves comme des convulsions.
Encorafénib	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	La co-administration d'encorafénib avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) est contre-indiquée du fait d'une potentielle perte de réponse virologique et de développement d'une résistance, d'une potentielle augmentation de la concentration plasmatique d'encorafénib et du risque subséquent d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Ivosidénib	Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	La co-administration d'ivosidénib avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) est contre-indiquée du fait de potentiels perte de réponse virologique et de développement d'une résistance, d'augmentation de la concentration plasmatique d'ivosidénib et du risque subséquent d'événements indésirables graves tels qu'un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.3).
Irinotécan	L'atazanavir inhibe l'UGT et peut interférer avec le métabolisme de l'irinotécan, avec pour conséquence une toxicité accrue de l'irinotécan.	En cas de co-administration d'atazanavir avec l'irinotécan, les patients devront être soumis à une surveillance étroite pour des effets indésirables liés à l'irinotécan.
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine **Tacrolimus** **Sirolimus**	Les concentrations de ces immunosuppresseurs peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co? administrés avec l'atazanavir du fait d'une inhibition du CYP3A4.	Un suivi thérapeutique des concentrations de ces médicaments plus fréquent est recommandé jusqu'à la stabilisation des concentrations plasmatiques.
MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES		
Antiarythmiques		
Amiodarone, **Lidocaïne systémique,** **Quinidine**	Les concentrations de ces antiarythmiques peuvent être augmentées lorsqu'ils sont co? administrés avec l'atazanavir. Le mécanisme de l'interaction entre l'amiodarone ou la lidocaïne systémique et l'atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A. La quinidine possédant un index thérapeutique étroit est contre-indiquée du fait d'une inhibition potentielle du CYP3A par l'atazanavir.	Une vigilance accrue est nécessaire ainsi que, si possible, un suivi des concentrations des antiarythmiques. L'utilisation concomitante de la quinidine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs calciques		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Bépridil	L’atazanavir ne doit pas être utilisé en association avec les médicaments substrats du CYP3A4 qui possèdent un index thérapeutique étroit.	La co-administration avec le bépridil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)
Diltiazem 180 mg une fois par jour (400 mg d’atazanavir une fois par jour)	ASC du diltiazem : ?125 % (?109 % ?141 %) C_{max} du diltiazem : ?98 % (?78 % ?119 %) C_{min} du diltiazem : ?142 % (?114 % ?173 %) ASC du désacétyl-diltiazem : ?165 % (?145 % ?187 %) C_{max} du désacétyl-diltiazem : ?172 % (?144 % ?203 %) C_{min} du désacétyl-diltiazem : ?121 % (?102 % ?142 %) Aucun effet significatif sur les concentrations d’atazanavir n’a été observé. Il a été observé un allongement de l'espace PR maximum comparé à l'atazanavir seul. La co?administration du diltiazem et de l’atazanavir /ritonavir n'a pas été étudiée. Le mécanisme de l’interaction diltiazem/atazanavir consiste en une inhibition du CYP3A4.	Une réduction de 50 % de la dose initiale de diltiazem est recommandée, suivie d’une titration et d'une surveillance de l’ECG selon les besoins.
Vérapamil	Les concentrations sériques du vérapamil peuvent être augmentées par l’atazanavir du fait d’une inhibition du CYP3A4.	Une vigilance est nécessaire lorsque le vérapamil est co?administré à l’atazanavir.
CORTICOSTEROIDES		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Dexaméthasone et autres corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues)	La co-administration avec la dexaméthasone ou d'autres corticostéroïdes inducteurs du CYP3A peut entraîner une perte d'effet thérapeutique d'atazanavir et le développement d'une résistance à l'atazanavir et/ou au ritonavir. Des corticostéroïdes alternatifs doivent être envisagés. Le mécanisme d'interaction consiste en une induction du CYP3A4 par la dexaméthasone et une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	La co-administration avec des corticostéroïdes (toutes voies d'administration confondues) qui sont métabolisés par le CYP3A, notamment lors d'une utilisation à long terme, peut accroître le risque de développement d'effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne. Le bénéfice potentiel du traitement avec des corticoïdes par rapport au risque d'effets systémiques doit être pris en compte. Pour la co-administration de corticostéroïdes administrés par voie cutanée sensibles à l'inhibition du CYP3A, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit du corticostéroïde pour connaître les conditions et utilisations qui augmentent son absorption systémique.

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Propionate de fluticasone intranasal 50 µg 4 fois par jour pendant 7 jours (ritonavir gélules 100 mg deux fois par jour) et **Corticostéroïdes inhalés/intranasaux**	Les taux plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les taux plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4. L'utilisation concomitante d'atazanavir (avec ou sans ritonavir) et d'autres corticostéroïdes inhalés/intranasaux produit probablement les mêmes effets.	La co-administration concomitante d'atazanavir/ritonavir et de ces glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Une réduction des doses de glucocorticoïdes ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclométasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, en cas d'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. L'utilisation concomitante de corticostéroïdes inhalés/intranasaux et d'atazanavir (avec ou sans ritonavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques des corticostéroïdes inhalés/intranasaux. A utiliser avec précaution. Envisager des solutions alternatives aux corticostéroïdes inhalés/intranasaux, notamment en cas d'utilisation à long terme.
DYFONCTIONNEMENT ERECTILE		
Inhibiteurs des PDE5		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Sildénafil, tadalafil, vardénafil	Le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont métabolisés par le CYP3A4. La co-administration d'atazanavir peut entraîner une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE5 et une augmentation des effets indésirables associés à l'inhibiteur de la PDE5, notamment hypotension, anomalies visuelles et priapisme. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4.	Les patients doivent être informés de ces éventuels effets indésirables lors de l'utilisation des inhibiteurs de la PDE5 avec l'atazanavir (voir rubrique 4.4). Voir aussi HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE dans ce tableau pour d'autres informations concernant la co ?administration d'atazanavir avec le sildénafil.
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'HORMONE DE LIBERATION DES GONADOTROPHINES (GnRH)		
Elagolix	Le mécanisme d'interaction consiste en une augmentation anticipée de l'exposition à l'élagolix en présence d'une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	L'utilisation concomitante d'élagolix 200 mg deux fois par jour avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) pendant plus de 1 mois n'est pas recommandée, en raison du risque potentiel d'événements indésirables tels qu'une perte osseuse et une élévation des transaminases hépatiques. L'utilisation concomitante d'élagolix 150 m une fois par jour avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) doit être limitée à 6 mois.
INHIBITEURS DES KINASES		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Fostamatinib	Le mécanisme d'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou le ritonavir.	L'utilisation concomitante de fostamatinib avec l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) peut augmenter la concentration plasmatique de R406, le métabolite actif du fostamatinib. Il convient de surveiller l'apparition des toxicités de l'exposition au R406 entraînant des effets indésirables liés à la dose tels qu'une hépatotoxicité et une neutropénie. Une réduction de la dose de fostamatinib peut être nécessaire.
PHYTOTHERAPIE		
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)	La co-administration d'atazanavir avec du millepertuis peut entraîner une réduction significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir. Cet effet peut être dû à une induction du CYP3A4. Il y a un risque de perte d'efficacité thérapeutique et de développement de résistance (voir rubrique 4.3).	La co-administration d'atazanavir avec des produits contenant du millepertuis est contre-indiquée.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Ethinylœstradiol 25 ?g + norgestimate (atazanavir 300 mg une fois par jour avec ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC de l’éthinylœstradiol : ?19 % (?25 % ?13 %) C_{max} de l’éthinylœstradiol : ?16 % (?26 % ?5 %) C_{min} de l’éthinylœstradiol : ?37 % (?45 % ?29 %) ASC du norgestimate : ?85 % (?67 % ? 105 %) C_{max} du norgestimate : ?68 % (?51 % ? 88 %) C_{min} du norgestimate : ?102 % (?77 % ? 131 %) Tandis que la concentration d’éthinylœstradiol a été augmentée avec l'atazanavir administré seul, à cause de l'inhibition à la fois de l'UGT et du CYP3A4 par l'atazanavir, l'effet combiné d’atazanavir/ritonavir est une diminution des concentrations d’éthinylœstradiol liée à l'effet inducteur de ritonavir. L'augmentation de l'exposition au progestatif peut induire des effets indésirables (par exemple, résistance à l'insuline, dyslipidémie, acné et boutons) et, en conséquence, affecter l’observance.	Si un contraceptif oral est administré avec l’atazanavir/ritonavir, il est recommandé que le contraceptif oral contienne au moins 30 µg d’éthinylœstradiol. De plus, le patient sera averti de la nécessité d'une observance stricte de ce schéma posologique contraceptif. La co-administration d’atazanavir/ritonavir et d’autres contraceptifs hormonaux ou des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et par conséquent doit être évitée. Une méthode alternative fiable de contraception est recommandée.
Ethinylœstradiol 35 µg + noréthindrone (atazanavir 400 mg une fois par jour)	ASC de l'éthinylœstradiol : ?48 % (?31 % ?68 %) C_{max} de l'éthinylœstradiol : ?15 % (?1 % ?32 %) C_{min} de l'éthinylœstradiol : ?91 % (?57 % ?133 %) ASC du noréthindrone : ?110 % (?68 % ? 162 %) C_{max} du noréthindrone : ?67 % (?42 % ? 196 %) C_{min} de noréthindrone : ?262 % (?157 % ?409 %) L'augmentation de l'exposition au progestatif peut entraîner des effets secondaires (tels que résistance à l'insuline, dyslipidémie, acné et saignements), pouvant ainsi affecter l'observance.	

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES		
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase		
Simvastatine **Lovastatine**	La simvastatine et la lovastatine sont principalement métabolisées par le CYP3A4 et l'administration conjointe à l'atazanavir peut entraîner une augmentation de leurs concentrations.	La co-administration de la simvastatine ou de la lovastatine avec l'atazanavir est contre-indiquée compte tenu du risque accru de myopathie, incluant les rhabdomyolyses (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine	Le risque de myopathie incluant une rhabdomyolyse peut également être augmenté avec l'atorvastatine, qui est également métabolisée par le CYP3A4.	La co-administration de l'atorvastatine avec l'atazanavir n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est jugée indispensable, la dose la plus faible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance étroite des effets indésirables (voir rubrique 4.4).
Pravastatine **Fluvastatine**	Bien que non étudié, il existe un risque d'augmentation de l'exposition à la pravastatine ou à la fluvastatine en cas de co-administration avec les inhibiteurs de protéase. La pravastatine n'est pas métabolisée par le CYP3A4. La fluvastatine est partiellement métabolisée par le CYP2C9.	La prudence est nécessaire en cas de co-administration.
Autres agents modifiant les lipides		
Lomitapide	Le métabolisme du lomitapide dépend fortement du CYP3A4 et la co--administration avec l'atazanavir associé au ritonavir peut entraîner une augmentation des concentrations.	La co-administration de lomitapide et de l'atazanavir associé au ritonavir est contre-indiquée en raison d'un risque potentiel d'augmentation marquée des taux de transaminases et d'hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).
AGONISTES BETA INHALES		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Salmétérol	La co-administration avec l'atazanavir peut entraîner une augmentation des concentrations du salmétérol et une augmentation des effets indésirables liés au salmétérol. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.	La co-administration de salmétérol avec l'atazanavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
OPIOIDES		
Buprénorphine, une fois par jour, dose de maintien stable (atazanavir 300 mg une fois par jour associé à ritonavir 100 mg une fois par jour)	ASC de la buprénorphine : ?67 % C_{max} de la buprénorphine : ?37 % C_{min} de la buprénorphine : ?69 % ASC de la norbuprénorphine : ?105 % C_{max} de la norbuprénorphine : ?61 % C_{min} de la norbuprénorphine : ?101 % Le mécanisme de l'interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 et de l'UGT1A1. Les concentrations d'atazanavir (quand il est administré avec du ritonavir) n'ont pas été modifiées de manière significative.	La co-administration avec l'atazanavir associé au ritonavir justifie un suivi clinique des effets sédatifs et cognitifs. Une réduction de la dose de buprénorphine peut être envisagée.
Méthadone, dose de maintien stable (atazanavir 400 mg une fois par jour)	Aucun effet significatif sur les concentrations de méthadone n'a été observé. Sachant qu'il a été démontré qu'une faible dose de ritonavir (100 mg deux fois par jour) n'a pas d'effet significatif sur les concentrations de méthadone, il n'est pas attendu d'interaction si la méthadone est co-administrée avec de l'atazanavir au vu de ces données.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la méthadone est co-administrée avec l'atazanavir.
HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE		
Inhibiteurs de la PDE5		

Médicaments par aire thérapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
Sildénafil	La co-administration avec l'atazanavir peut provoquer une augmentation des concentrations de l'inhibiteur de la PDE5 et une augmentation des effets indésirables liés à l'inhibiteur de la PDE5. Le mécanisme de cette interaction consiste en une inhibition du CYP3A4 par l'atazanavir et/ou ritonavir.	Il n'a pas été établi de dose tolérée et efficace pour le sildénafil quand il est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, en cas de co-administration avec l'atazanavir. Le sildénafil, quand il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).
SEDATIFS		
Benzodiazépines		
Midazolam **Triazolam**	Le midazolam et le triazolam sont très largement métabolisés par le CYP3A4. La co-administration avec l'atazanavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de ces benzodiazépines. Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite sur la co-administration d'atazanavir avec les benzodiazépines. Sur la base des données obtenues avec d'autres inhibiteurs du cytochrome CYP3A4, des concentrations plasmatiques de midazolam significativement plus élevées sont attendues quand celui-ci est administré par voie orale. Les données issues de l'utilisation concomitante du midazolam par voie parentérale avec d'autres inhibiteurs de la protéase suggèrent une augmentation possible, de 3 à 4 fois des concentrations plasmatiques de midazolam.	La co-administration d'atazanavir avec du triazolam ou du midazolam administré par voie orale est contre indiquée (voir rubrique 4.3) alors que la prudence est requise en cas de co-administration d'atazanavir avec le midazolam administré par voie parentérale. En cas de co-administration d'atazanavir/ritonavir et du midazolam administré par voie parentérale, celle-ci doit avoir lieu dans une unité de soins intensifs, ou une unité similaire, garantissant une étroite surveillance clinique et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement posologique doit être envisagé pour le midazolam, en particulier si plus d'une dose de midazolam est administrée.

En cas de retrait du ritonavir d'un traitement comprenant de l'atazanavir boosté (voir rubrique 4.4)

Les mêmes recommandations concernant les interactions médicamenteuses pourraient s'appliquer à l'exception :

- de la co-administration avec le ténofovir, les inhibiteurs de la pompe à protons, et la buprénorphine qui n'est pas recommandée, et avec la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital qui est contre-indiquée ;

- de la co-administration avec la famotidine qui n'est pas recommandée mais si nécessaire, l'atazanavir sans ritonavir peut être administré soit 2 heures après la prise de famotidine soit 12 heures avant. Aucune dose unique de famotidine ne doit dépasser 20 mg, et la dose totale journalière ne doit pas dépasser 40 mg ;

- des recommandations suivantes :

  - la co-administration d'apixaban, de dabigatran ou de rivaroxaban et de l'atazanavir sans ritonavir peut modifier les concentrations d'apixaban, de dabigatran ou de rivaroxaban ;

  - la co-administration de voriconazole et de l'atazanavir sans ritonavir peut modifier les concentrations d'atazanavir ;

  - la co-administration de fluticasone et d'atazanavir sans ritonavir peut augmenter les concentrations de fluticasone comparé à la fluticasone donnée seule ;

  - si une contraception orale est co-administrée avec l'atazanavir sans ritonavir, il est recommandé qu'elle ne contienne pas plus de 30 µg d'éthinylœstradiol ;

  - aucun ajustement de dose de lamotrigine n'est nécessaire.

Population pédiatrique

Des études d'interaction ont été menées uniquement chez des adultes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données limitées chez les femmes enceintes (entre 300 et 1000 grossesses menées à terme) n'indiquent pas de toxicité malformative d'atazanavir. Des études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la fonction reproductrice (voir rubrique 5.3). L'utilisation de ATAZANAVIR BIOGARAN associé au ritonavir pendant la grossesse peut être envisagée seulement si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel.

Dans l'essai clinique AI424-182, l'atazanavir/ritonavir (300/100 mg ou 400/100 mg) en association avec zidovudine/lamivudine a été administré à 41 femmes enceintes pendant le deuxième ou troisième trimestre. Six femmes sur 20 (30 %) recevant de l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg et 13 femmes sur 21 (62 %) recevant de l'atazanavir/ritonavir 400/100 mg ont présenté une hyperbilirubinémie de grade 3 à 4. Aucun cas d'acidose lactique n'a été observé lors de l'essai clinique AI424-182.

L'étude a évalué quarante nourrissons ayant reçu un traitement antirétroviral prophylactique (n'incluant pas l'atazanavir) et présentant des résultats d'analyses pour l'ADN du VIH-1 négatifs au moment de l'accouchement et/ou durant les six premiers mois post-partum. Trois nourrissons sur 20 (15 %) nés de femmes traitées par l'atazanavir/ritonavir 300/100 mg et quatre nourrissons sur 20 (20 %) nés de femmes traitées par l'atazanavir/ritonavir 400/100 mg ont présenté une hyperbilirubinémie de grade 3 à 4. Il n'y avait pas de signe de jaunisse pathologique et six nourrissons sur 40 dans cette étude ont été traités par photothérapie pendant une durée

maximale de 4 jours. Aucun cas d'ictère nucléaire n'a été rapporté chez les nouveaux nés.

Pour les recommandations posologiques voir rubrique 4.2 et pour les données pharmacocinétiques voir rubrique 5.2.

Les conséquences de l'administration d'atazanavir associé au ritonavir à la mère pendant la grossesse en termes d'aggravation de l'hyperbilirubinémie physiologique et d'induction d'un ictère nucléaire chez les nouveau-nés et nourrissons ne sont pas connues. Pendant la période précédant l'accouchement, une surveillance accrue devrait être envisagée.

Allaitement

L'atazanavir a été détecté dans le lait maternel humain. Afin d'éviter la transmission du virus au nourrisson, il est déconseillé aux femmes vivant avec le VIH d'allaiter leur nourrisson.

Fertilité

Dans une étude non-clinique de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez les rats, l'atazanavir a altéré le cycle œstral sans effets sur l'accouplement ou la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être informés que des vertiges ont été rapportés pendant les traitements contenant de l'atazanavir (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

La sécurité de l'atazanavir en association avec d'autres médicaments antirétroviraux a été évaluée au cours d'essais cliniques contrôlés chez 1806 patients adultes recevant de l'atazanavir 400 mg une fois par jour (1151 patients, sur une durée médiane de 52 semaines, et sur une durée maximale de 152 semaines) ou de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour (655 patients, sur une durée médiane de 96 semaines, et sur une durée maximale de 108 semaines).

Les effets indésirables étaient comparables entre les patients recevant de l'atazanavir 400 mg une fois par jour et ceux recevant de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, à l'exception de l'ictère et des taux plus élevés de bilirubine totale rapportés plus fréquemment chez les patients recevant de l'atazanavir associé au ritonavir.

Parmi les patients recevant de l'atazanavir 400 mg une fois par jour ou de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, les seuls effets indésirables toutes sévérités confondues fréquemment rapportés avec au moins un lien possible avec le traitement par l'atazanavir et un ou plusieurs INTI étaient : nausée (20 %), diarrhée (10 %) et ictère (13 %).

Chez les patients recevant de l'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, la fréquence des ictères était de 19 %. Dans la plupart des cas, l'ictère survenait quelques jours à quelques mois après le début du traitement (voir rubrique 4.4).

Des insuffisances rénales chroniques ont été rapportées après la commercialisation chez les patients infectés par le VIH traités par atazanavir, avec ou sans ritonavir. Une large étude observationnelle prospective a montré une association entre une augmentation de l'incidence des insuffisances rénales chroniques et une exposition cumulée au traitement contenant de l'atazanavir/ritonavir chez des patients infectés par le VIH avec un DFGe initialement normal. Cette association a été observée indépendamment de l'exposition au ténofovir disoproxil. Une

surveillance régulière de la fonction rénale des patients doit être maintenue pendant toute la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables de l'atazanavir repose sur les données de tolérance issues des études cliniques et sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché. La fréquence est définie en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10 000 à 1/1000) ; très rare (1/10 000). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections du système immunitaire :	Peu fréquents : hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Peu fréquents : perte de poids, prise de poids, anorexie, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques :	Peu fréquents : dépression, désorientation, anxiété, insomnie, troubles du sommeil, rêves anormaux
Affections du système nerveux :	Fréquents : maux de tête
	Peu fréquents : neuropathies périphériques, syncope, amnésie, vertiges, somnolence, dysgueusie
Affections oculaires :	Fréquents : ictère oculaire
Affections cardiaques :	Peu fréquents : torsades de pointes[a]
	Rares : allongement de l'intervalle QT[a], œdème, palpitation
Affections vasculaires :	Peu fréquents : hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	Peu fréquents : dyspnée
Affections gastro-intestinales :	Fréquents : vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie
	Peu fréquents : pancréatite, gastrite, distension abdominale, aphtes buccaux, flatulence, sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires :	Fréquents : jaunisse
	Peu fréquents : hépatite, cholélithiase[a], cholestase[a]
	Rares : hépatosplénomégalie, cholécystite[a]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	Fréquents : rash
	Peu fréquents : érythème multiforme[a,b], éruptions cutanées toxiques[a,b], syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS)[a,b], angiœdème[a], urticaire, alopécie, prurit

	Rares : syndrome de Stevens-Johnson[a,b], éruption cutanée vésiculo-bulleuse, eczéma, vasodilatation
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	Peu fréquents : atrophie musculaire, arthralgie, myalgie Rares : myopathie
Affections du rein et des voies urinaires :	Peu fréquents : néphrolithiase[a], hématurie, protéinurie, pollakiurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale chronique[a] Rares : douleur rénale
Affections des organes de reproduction et du sein :	Peu fréquents : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Fréquents : fatigue Peu fréquents : douleur de poitrine, malaise, pyrexie, asthénie Rares : démarche anormale

[a] Ces effets indésirables ont été identifiés après la mise sur le marché du médicament, cependant, les fréquences ont été estimées à partir d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'atazanavir lors des essais cliniques randomisés et contrôlés et d'autres essais cliniques disponibles (n = 2321).

[b] Voir « Description de certains effets indésirables » pour plus de détails.

Description de certains effets indésirables

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Eruptions cutanées et syndromes associés

Les éruptions cutanées sont habituellement des éruptions cutanées maculo-papuleuses légères à modérées survenant au cours des trois premières semaines du traitement par l'atazanavir.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), d'érythème multiforme, d'éruption cutanée toxique et des syndromes d'hypersensibilité (syndrome DRESS) ont été rapportés chez des patients recevant de l'atazanavir (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques

L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée, chez les patients recevant un traitement contenant de l'atazanavir et au moins un INTI était l'élévation de la bilirubine totale signalée majoritairement comme une élévation de la bilirubine indirecte [non conjuguée] (87 % de Grade 1, 2, 3 ou 4). Des augmentations de la bilirubine totale de Grade 3 ou 4 ont été notées chez 37 % des patients (6 % de Grade 4). Parmi les patients prétraités par de l'atazanavir 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour sur une durée médiane de 95 semaines, 53 % avaient une élévation de la bilirubine totale de Grade 3-4. Parmi les patients naïfs traités par de l'atazanavir 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour sur une durée médiane de 96 semaines, 48 % avaient une élévation de la bilirubine totale de Grade 3-4 (voir rubrique 4.4).

Les autres anomalies biologiques (Grade 3 ou 4) rapportées chez ? 2 % des patients traités par de l'atazanavir et au moins un INTI incluaient : augmentation de la créatine kinase (7 %), élévation des ALAT/SGPT (5 %), neutropénie (5 %), élévation ASAT/SGOT (3 %) et hyperlipasémie (3 %).

Deux pour cent des patients traités par de l'atazanavir ont présenté des élévations concomitantes de Grade 3-4 des transaminases hépatiques ALAT/ASAT et de la bilirubine totale.

Population pédiatrique

Dans l'étude clinique AI424-020, des patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans qui recevaient la forme orale en poudre ou en gélules ont été traités par de l'atazanavir pendant une durée moyenne de 115 semaines dans les essais cliniques. Le profil de sécurité d'emploi dans cette étude était comparable à celui observé chez l'adulte. Des blocs atrioventriculaires asymptomatiques du premier degré (23 %) et du deuxième degré (1 %) ont tous les deux été rapportés chez les patients pédiatriques. L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée chez les patients pédiatriques recevant de l'atazanavir était l'élévation de la bilirubine totale (? 2,6 fois la limite supérieure de la normale, Grade 3-4) qui est survenue chez 45 % des patients.

Dans les études cliniques AI424-397 et AI424-451, les patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 11 ans avaient une durée moyenne de traitement de 80 semaines avec de l'atazanavir poudre orale. Aucun décès n'a été rapporté. Le profil de tolérance dans ces études était globalement comparable à celui observé dans les études précédentes chez les enfants et les adultes. Les anomalies de laboratoire les plus fréquemment rapportées chez les patients pédiatriques recevant de l'atazanavir poudre orale étaient une élévation de la bilirubine totale (? 2,6 fois la LSN, de grade 3-4 ; 16 %) et une augmentation de l'amylase (grade 3-4 ; 33 %), généralement d'origine non-pancréatique. Une élévation des ALAT était plus fréquemment rapportée chez les patients pédiatriques de ces études que chez les adultes.

Autres populations particulières

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

177 patients parmi les 1151 patients recevant de l'atazanavir 400 mg une fois par jour, et 97 patients parmi les 655 patients recevant de l'atazanavir 300 mg une fois par jour associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, présentaient une hépatite B ou C chronique. Les patients co-

infectés étaient plus susceptibles de présenter des élévations des transaminases hépatiques à l'inclusion par rapport à ceux sans hépatite virale chronique. Aucune différence dans la fréquence des hyperbilirubinémies n'a été observée entre ces patients et les patients non infectés par une hépatite virale. La fréquence des hépatites liées au traitement ou de l'augmentation des transaminases chez les patients co-infectés était comparable entre l'atazanavir et les traitements comparateurs (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

L'expérience d'un surdosage aigu d'atazanavir chez l'homme est limitée. Des doses uniques allant jusqu'à 1200 mg ont été administrées à des volontaires sains sans provoquer d'effets symptomatiques gênants. Aux doses élevées conduisant à des expositions importantes au médicament, une jaunisse due à une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) (sans changement du test d'exploration de la fonction hépatique) ou des allongements de l'espace PR, peuvent être observés (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Le traitement d'un surdosage d'atazanavir est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'électrocardiogramme (ECG), et de l'état clinique du patient. Si indiquée, l'élimination de l'atazanavir non-absorbé doit se faire par vomissements provoqués ou lavage gastrique. Du charbon actif peut aussi être administré pour aider à l'élimination de la substance non absorbée. Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par ATAZANAVIR BIOGARAN. Dans la mesure où l'atazanavir est en grande partie métabolisé par le foie et où il se lie fortement aux protéines, l'intérêt de la dialyse pour favoriser une élimination de ce médicament est limité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, inhibiteurs de protéase, code ATC : J05AE08.

Mécanisme d'action

L'atazanavir est un inhibiteur de protéase (IP) du VIH-1 de la classe des azapeptides. Le composé bloque sélectivement la synthèse du précurseur polyprotéique viral gag-pol dans les cellules infectées par le VIH-1, empêchant ainsi la formation de virions matures et l'infection d'autres cellules.

Activité antivirale *in vitro* : l'atazanavir possède une activité anti-VIH-1 (incluant tous les sous-types testés) et anti-VIH-2 en culture cellulaire.

Résistance

Patients adultes naïfs de traitement antirétroviral

Dans les essais cliniques réalisés chez les patients naïfs de traitement antirétroviral traités par de l'atazanavir non boosté, la substitution I50L, parfois en association avec la mutation A71V, signe la résistance à l'atazanavir. Les niveaux des résistances à l'atazanavir ont varié de 3,5 à 29 fois sans mise en évidence d'une résistance phénotypique croisée aux autres IPs. Dans les essais cliniques réalisés chez les patients naïfs de traitement antirétroviral traités par de l'atazanavir boosté, la substitution I50L n'est apparue chez aucun des patients qui ne présentaient pas de substitutions aux IPs à J0. La substitution N88S a rarement été observée chez des patients en échec virologique lors d'un traitement par l'atazanavir (avec ou sans ritonavir). Alors qu'elle peut contribuer à une diminution de la sensibilité à l'atazanavir quand celle-ci apparaît avec d'autres substitutions de la protéase, dans les études cliniques, la N88S seule n'entraîne pas toujours de résistance phénotypique à l'atazanavir et elle n'a pas d'impact systématique sur l'efficacité clinique.

Tableau 3. Nouvelles substitutions chez les patients naïfs de traitement antirétroviral en échec au traitement comportant atazanavir + ritonavir (Etude 138, 96 semaines)

Fréquence	Nouvelles substitutions aux IPs (n = 26)[a]
> 20 %	aucune
10-20 %	aucune

[a] Nombre de patients ayant des génotypes appariés classés comme échecs virologiques (ARN VIH ? 400 copies/mL).

La substitution M184I/V a émergé respectivement chez 5/26 des patients en échec virologique sous atazanavir/ritonavir et chez 7/26 des patients en échec virologique sous lopinavir/ritonavir.

Patients adultes prétraités par un traitement antirétroviral

Chez les patients prétraités issus des études 009, 043 et 045, une résistance à l'atazanavir a été décrite sur 100 isolats de patients considérés en échec virologique sous un traitement comprenant soit atazanavir, soit atazanavir + ritonavir, soit atazanavir + saquinavir. Sur 60 isolats de patients traités par soit atazanavir, soit atazanavir + ritonavir, 18 (30 %) ont présenté la mutation I50L précédemment décrite chez les patients naïfs.

Tableau 4. Nouvelles substitutions chez les patients prétraités en échec au traitement comportant atazanavir + ritonavir (Etude 045, 48 semaines)

Fréquence	Nouvelles substitutions aux IPs (n = 35)[a,b]
> 20 %	M36, M46, I54, A71, V82
10-20 %	L10, I15, K20, V32, E35, S37, F53, I62, G73, I84, L90

[a] Nombre de patients ayant des génotypes appariés classés comme échecs virologiques (ARN VIH ? 400 copies/mL).

[b] Dix patients avaient une résistance phénotypique à J0 à l'atazanavir + ritonavir (amplitude de modification [FC] > 5,2 fois). L'amplitude de modification (FC) dans la culture cellulaire par rapport à la référence de type-sauvage a été mesurée en utilisant PhenoSenceTM (Monogram Biosciences, South San Francisco, California, USA).

Aucune des nouvelles substitutions (voir Tableau 4) n'est spécifique à l'atazanavir et peut refléter la réémergence d'une résistance archivée à l'atazanavir + ritonavir dans l'étude 045 chez les patients prétraités.

La résistance chez les patients prétraités survient principalement par l'accumulation des mutations de résistance majeures ou mineures habituellement décrites comme étant impliquées dans la résistance aux inhibiteurs de protéase.

Résultats cliniques

Chez les patients adultes naïfs de traitement antirétroviral

L'étude 138 est une étude internationale, randomisée, en ouvert, multicentrique, prospective comparant l'atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) au lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg deux fois par jour), chaque bras en association avec une dose fixe de ténofovir disoproxil/emtricitabine (245 mg/200 mg comprimés une fois par jour), chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. L'efficacité d'atazanavir + ritonavir s'est montrée similaire (non-inférieure) à celle de lopinavir + ritonavir, sur la base du pourcentage de patients avec une charge virale VIH inférieure à 50 copies/mL à 48 semaines (tableau 5).

L'analyse des données sur une période de 96 semaines de traitement démontre une durabilité de l'activité antivirale (tableau 5).

Tableau 5 : Données d'efficacité de l'étude 138[a]

Paramètres	**Atazanavir/ritonavir[b] (300 mg/100 mg une fois par jour) n=440**		**Lopinavir/ritonavir[c] (400 mg/100 mg deux fois par jour) n=443**	
	Semaine 48	**Semaine 96**	**Semaine 48**	**Semaine 96**
ARN VIH 50 copies/mL, %				
Tous les patients[d]	78	74	76	68
Différence estimée [IC 95 %][d]	Semaine 48 : 1,7 % [-3,8 %, 7,1 %] Semaine 96 : 6,1 % [0,3 %, 12,0 %]			
Analyse en per protocol[e]	86 (n=392[f])	91 (n=352)	89 (n=372)	89 (n=331)
Différence estimée[e] [95 % CI]	Semaine 48 : -3 % [-7,6 %, 1,5 %] Semaine 96 : 2,2 % [-2,3 %, 6,7 %]			
ARN VIH 50 copies/mL, % en fonction des caractéristiques à J0[d]				
ARN VIH 100 000 copies/mL	82 (n=217)	75 (n=217)	81 (n=218)	70 (n=218)
? 100 000 copies/mL	74 (n=223)	74 (n=223)	72 (n=225)	66 (n=225)
Taux de CD4 50 cellules/mm^3	78 (n=58)	78 (n=58)	63 (n=48)	58 (n=48)
50 à 100 cellules/mm^3	76 (n=45)	71 (n=45)	69 (n=29)	69 (n=29)
100 à 200 cellules/mm^3	75 (n=106)	71 (n=106)	78 (n=134)	70 (n=134)
? 200 cellules/mm^3	80 (n=222)	76 (n=222)	80 (n=228)	69 (n=228)
Variation moyenne des taux d'ARN-VIH par rapport aux valeurs initiales, log_{10} copies/mL				
Tous les patients	-3,09 (n=397)	-3,21 (n=360)	-3,13 (n=379)	-3,19 (n=340)

Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm^3				
Tous les patients	203 (n=370)	268 (n=336)	219 (n=363)	290 (n=317)
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm^3				
ARN VIH 100 000 copies/mL	179 (n=183)	243 (n=163)	194 (n=183)	267 (n=152)
? 100 000 copies/mL	227 (n=187)	291 (n=173)	245 (n=180)	310 (n=165)

[a] La valeur initiale moyenne des taux de CD4 était de 214 cellules/mm^3 (intervalle : 2 à 810 cellules/mm^3) et la valeur initiale des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 était de 4,94 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 $\log_{10}$ copies/mL).

[b] Atazanavir/RTV associé au ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 245 mg/200 mg comprimés une fois par jour).

[c] Lopinavir/RTV associé au ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 245 mg/200 mg comprimés une fois par jour).

[d] Analyse en Intention de traiter, avec données manquantes considérées comme des échecs.

[e] Analyse en per protocol : excluant les patients n'ayant pas terminé l'étude et les patients ayant des déviations majeures au protocole.

[f] Nombre de patients évaluables.

Données sur le retrait du ritonavir d'un traitement comprenant de l'atazanavir boosté (voir aussi rubrique 4.4)

Etude 136 (INDUMA)

Dans une étude en ouvert, randomisée, comparative, faisant suite à une phase d'induction de 26 à 30 semaines par un traitement à base d'atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg une fois par jour et deux INTIs, le traitement par l'atazanavir non boosté à 400 mg une fois par jour et deux INTIs, administré pendant une phase de maintenance de 48 semaines (n=87) a montré une efficacité antivirale comparable à celle de l'atazanavir + ritonavir et deux INTIs (n=85) chez des patients infectés par le VIH avec une suppression virologique complète, évaluée par le pourcentage de sujets ayant un ARN-VIH 50 copies/mL : 78 % des sujets sous atazanavir non boosté et deux INTIs comparativement à 75 % sous atazanavir + ritonavir et deux INTIs.

Onze sujets (13 %) dans le bras atazanavir non boosté et 6 (7 %) dans le bras atazanavir + ritonavir, ont présenté un rebond virologique. Quatre sujets dans le bras atazanavir non boosté et 2 dans le bras atazanavir + ritonavir avaient un ARN-VIH > 500 copies/mL durant la phase de maintenance. Aucun sujet dans chacun des bras n'a présenté une émergence de résistance aux inhibiteurs de protéase. La mutation M184V de la transcriptase inverse, qui confère une résistance à la lamivudine et à l'emtricitabine, a été identifiée chez 2 sujets dans le bras atazanavir non boosté et 1 sujet dans le bras atazanavir + ritonavir.

Il y a eu moins d'arrêts de traitement dans le bras atazanavir non boosté (1 *vs* 4 sujets dans le bras atazanavir + ritonavir). Il y a eu moins d'hyperbilirubinémie et de jaunisse dans le bras atazanavir non boosté comparé au bras atazanavir + ritonavir (respectivement 18 et 28 sujets).

Chez les patients adultes prétraités par un traitement antirétroviral

L'étude 045 est une étude, randomisée et multicentrique comparant l'atazanavir/ritonavir (300/100 mg une fois par jour) et l'atazanavir/saquinavir (400/1 200 mg une fois par jour) au lopinavir + ritonavir (400/100 mg – association à dose fixe deux fois par jour), chacun en association avec le ténofovir disoproxil (voir rubriques 4.5 et 4.8) et un inhibiteur nucléosidique

de la transcriptase inverse (INTI), chez les patients en échec virologique après au moins deux lignes de traitement ayant contenu au moins un IP, INTI et INNTI. Pour les patients randomisés, la durée d'un traitement antirétroviral précédent était en moyenne de 138 semaines pour les IP, de 281 semaines pour les INTI et de 85 semaines pour les INNTI. A l'inclusion, 34 % des patients recevaient un IP et 60 % recevaient un INNTI. Quinze des 120 patients (13 %) dans le bras de traitement atazanavir + ritonavir et 17 des 123 patients (14 %) dans le bras lopinavir + ritonavir avaient au moins quatre des substitutions aux IP parmi les 6 suivantes : L10, M46, 154, V82, I84 et L90. Trente-deux pour cent des patients dans l'étude avaient une souche virale avec moins de deux substitutions aux INTI.

Le critère principal d'efficacité de l'étude était la mesure de la différence moyenne sur la période (ATV/RTV – LPV/RTV) des variations des taux d'ARN-VIH par rapport aux valeurs initiales (Tableau 6).

Tableau 6 : Données d'efficacité à la semaine 48[a] et à la semaine 96 (Etude 045)

Paramètre	**ATV/RTV[b] (300 mg/100 mg une fois par jour) n=120**		**LPV/RTV[c] (400 mg/100 mg deux fois par jour) n=123**		**Différence moyenne sur la période ATV/RTV-LPV/RTV [IC 97.5 %[d]]**	
	Semaine 48	**Semaine 96**	**Semaine 48**	**Semaine 96**	**Semaine 48**	**Semaine 96**
Variation moyenne des taux d'ARN-VIH par rapport aux valeurs initiales, log_{10} copies/mL						
Tous les patients	-1,93 (n=90 [e])	-2,29 (n=64)	-1,87 (n=99)	-2,08 (n=65)	0,13 [-0,12, 0,39]	0,14 [-0,13, 0,41]
ARN VIH 50 copies/mL, %[f] (répondeurs/évaluables)						
Tous les patients	36 (43/120)	32 (38/120)	42 (52/123)	35 (41/118)	NA	NA
ARN VIH 50 copies/mL en fonction des substitutions sélectionnées aux IP à J0[f,g] % (répondeurs/évaluables)						
0-2	44 (28/63)	41 (26/63)	56 (32/57)	48 (26/54)	NA	NA
3	18 (2/11)	9 (1/11)	38 (6/16)	33 (5/15)	NA	NA
?4	27 (12/45)	24 (11/45)	28 (14/50)	20 (10/49)	NA	NA
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm^3						
Tous les patients	110 (n=83)	122 (n=60)	121 (n=94)	154 (n=60)	NA	NA

[a] Les valeurs initiales moyennes des taux de CD4 étaient 337 cellules/mm^3 (intervalle : 14 à 1543 cellules/mm^3) et les valeurs initiales des taux d'ARN-VIH-1 étaient de 4,4 log_{10} copies/mL (intervalle : 2,6 à 5,88 log_{10} copies/mL).

[b] ATV/RTV associé au ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 245 mg/200 mg en comprimés une fois par jour).

[c] LPV/RTV associé au ténofovir disoproxil/emtricitabine (dose fixe de 245 mg/200 mg en comprimés une fois par jour).

[d] Intervalle de confiance.

[e] Nombre de patients évaluables.

[f] Analyse en intention de traiter, avec données manquantes considérées comme des échecs. Les répondeurs sous LPV/RTV qui ont terminé le traitement avant la semaine 96 sont exclus de l'analyse à 96 semaines. La proportion de patients avec un taux d'ARN VIH 400 copies/mL était respectivement de 53 % et 43 % pour ATV/RTV et de 54 % et 46 % pour LPV/RTV à la semaine 48 et à la semaine 96.

[g] Les substitutions sélectionnées incluent tout changement au niveau des positions L10, K20, L24, V32, L33, M36, M46, G48, I50, I54, L63, A71, G73, V82, I84, et L90 (0-2, 3, 4 ou plus) à J0.

NA = non applicable.

A 48 semaines de traitement, les variations moyennes des taux d'ARN-VIH par rapport aux valeurs initiales pour l'atazanavir + ritonavir et pour le lopinavir + ritonavir étaient similaires (non-inférieures). Des résultats consistants ont été obtenus en analyse LOCF (last observation carried forward) (avec une différence entre les groupes de 0,11 $\log_{10}$ copies/mL et un IC 97,5 % de [-0,15, 0,36]). Selon l'analyse en per protocol ne prenant pas en compte les valeurs manquantes, les pourcentages des patients avec une charge virale VIH inférieure à 400 copies/mL (et inférieure à 50 copies/mL) dans le bras atazanavir + ritonavir et le bras lopinavir + ritonavir étaient respectivement de 55 % (40 %) et de 56 % (46 %).

A 96 semaines de traitement, les variations moyennes des taux d'ARN-VIH par rapport aux valeurs initiales pour l'atazanavir + ritonavir et pour le lopinavir + ritonavir répondent aux critères de non infériorité selon l'analyse effectuée dans la population des patients restés sous traitement randomisés à 96 semaines (VR-OC). Des résultats consistants ont été obtenus avec la méthode d'analyse LOCF (last observation carried forward). Selon l'analyse en per protocol ne prenant pas en compte les valeurs manquantes, les pourcentages de patients avec une charge virale VIH inférieure à 400 copies/mL (50 copies/mL) pour l'atazanavir + ritonavir étaient de 84 % (72 %) et pour le lopinavir + ritonavir étaient de 82 % (72 %). Il est important de noter qu'au moment de l'analyse à 96 semaines, 48 % de l'ensemble des patients restaient dans l'étude.

L'efficacité d'atazanavir + saquinavir a été démontrée comme étant inférieure à celle de l'association lopinavir + ritonavir.

Population pédiatrique

L'évaluation de la pharmacocinétique, de la sécurité d'emploi, de la tolérance et de l'efficacité de l'atazanavir est basée sur les données issues de l'étude clinique multicentrique AI424-020 menée en ouvert chez des patients âgés de 3 mois à 21 ans. Globalement dans cette étude 182 patients pédiatriques (81 patients naïfs de traitement antirétroviral et 101 patients prétraités par un traitement antirétroviral) ont reçu de l'atazanavir une fois par jour (forme gélule ou poudre), avec ou sans ritonavir, en association avec deux INTI.

Les données cliniques issues de cette étude étaient inappropriées pour soutenir l'utilisation de l'atazanavir (avec ou sans ritonavir) chez l'enfant âgé de moins de 6 ans.

Les données d'efficacité observées chez les 41 patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant reçu les gélules d'atazanavir associé au ritonavir sont présentées dans le tableau 7. Pour les patients pédiatriques naïfs de traitement, les valeurs initiales moyennes des taux de CD4 étaient de 344 cellules/mm^3 (intervalle : de 2 à 800 cellules/mm^3) et les valeurs initiales des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 étaient de 4,67 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : de 3,70 à 5,00 $\log_{10}$ copies/mL). Pour les patients pédiatriques prétraités les valeurs initiales moyennes des taux de CD4 étaient de 522 cellules/mm^3 (intervalle : de 100 à 1157 cellules/mm^3) et les valeurs initiales des taux plasmatiques d'ARN-VIH-1 étaient de 4,09 $\log_{10}$ copies/mL (intervalle : de 3,28 à 5,00 $\log_{10}$ copies/mL).

Tableau 7 : Données d'efficacité (patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans) à la semaine 48 (Etude AI424-020)

Paramètres	Naïfs de traitement atazanavir gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n=16	Prétraités atazanavir gélules/ritonavir (300 mg/100 mg une fois par jour) n=25
ARN VIH 50 copies/mL, % [a]		
Tous les patients	81 (13/16)	24 (6/25)
ARN VIH 400 copies/mL, % [a]		
Tous les patients	88 (14/16)	32 (8/25)
Variation moyenne des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm 3		
Tous les patients	293 (n=14[b])	229 (n=14[b])
ARN VIH 50 copies/mL en fonction des substitutions sélectionnées aux IP[c], % (répondeurs/évaluables[d])		
0-2	NA	27 (4/15)
3	NA	-
? 4	NA	0 (0/3)

[a] Analyse en intention de traiter, avec données manquantes considérées comme des échecs.

[b] Nombre de patients évaluables.

[c] IP majeurs : L24I, D30N, V32I, L33F, M46IL, I47AV, G48V, I50LV, F53LY,I54ALMSTV, L76V, V82AFLST, I84V, N88DS, L90M ; IP mineurs : L10CFIRV, V11I, E35G, K43T, Q58E, A71ILTV, G73ACST, T74P, N83D, L89V.

[d] Inclut les patients avec des données de résistance à baseline.

NA : non applicable.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'atazanavir a été évaluée chez des volontaires sains adultes et des patients infectés par le VIH ; des différences significatives ont été observées entre les deux groupes. La pharmacocinétique d'atazanavir est non-linéaire.

Absorption

Chez des patients infectés par le VIH (n = 33, études combinées), des doses répétées d'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour avec de la nourriture ont donné une moyenne géométrique (CV %) de la C_{max} de 4466 (42 %) ng/mL pour l'atazanavir avec un temps pour la C_{max} d'environ 2,5 heures. La moyenne géométrique (CV %) de la C_{min} et l'ASC pour l'atazanavir étaient respectivement de 654 (76 %) ng/mL et de 44 185 (51 %) ng.h/mL.

Chez les patients infectés par le VIH (n = 13), les doses répétées d'atazanavir 400 mg (sans ritonavir) une fois par jour avec de la nourriture ont donné une moyenne géométrique (CV %) de la C_{max} d'atazanavir de 2298 (71) ng/mL, avec un temps pour la C_{max} d'environ 2 heures. La

moyenne géométrique (CV %) de la C_{min} et l'ASC pour l'atazanavir était respectivement de 120 (109) ng/mL et 14 874 (91) ng?h/mL.

Effet de l'alimentation : La co-administration d'atazanavir et de ritonavir avec de la nourriture optimise la biodisponibilité de l'atazanavir. La co-administration d'une dose unique de 300 mg d'atazanavir et de 100 mg de ritonavir avec un repas léger a entraîné une augmentation de 33 % de l'ASC et une augmentation de 40 % à la fois de la C_{max} et de la concentration d'atazanavir à 24 heures, par rapport à la prise à jeun. La co-administration avec un repas riche en graisses n'a pas affecté l'ASC d'atazanavir par rapport à la prise à jeun et la C_{max} se situait à 11 % des valeurs mesurées à jeun. Suite à un repas riche en graisses, la concentration à 24 heures a été augmentée d'environ 33 % en raison d'une absorption retardée. Le T_{max} médian a augmenté de 2,0 à 5,0 heures. L'administration d'atazanavir associé au 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 la prise à jeun. Afin d'améliorer la biodisponibilité et de limiter la variabilité, l'atazanavir doit être administré avec de la nourriture.

Distribution

La liaison d'atazanavir aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 86 % pour une concentration comprise entre 100 et 10 000 ng/mL. L'atazanavir se lie à la fois à la alpha-1-glycoprotéine acide et à l'albumine dans les mêmes proportions (89 % et 86 %, respectivement, à la concentration de 1000 ng/mL). Lors d'une étude à doses répétées chez des patients infectés par le VIH et recevant 400 mg d'atazanavir une fois par jour avec un repas léger pendant 12 semaines, l'atazanavir a été détecté dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sperme.

Biotransformation

Les études chez l'homme et les études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que l'atazanavir est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 en métabolites oxygénés. Les métabolites sont ensuite excrétés dans la bile soit sous forme inchangée soit sous forme glycuroconjuguée. Des voies métaboliques mineures sont constituées par une N-déalkylation et une hydrolyse. Deux métabolites mineurs d'atazanavir ont été détectés dans le plasma. Aucun de ces métabolites n'a démontré une activité antivirale *in vitro*.

Elimination

Après une dose unique de 400 mg d'atazanavir marquée au ^{14}C, 79 % et 13 % de la radioactivité totale a été retrouvée respectivement dans les selles et dans les urines. La substance mère non métabolisée a été retrouvée dans les selles et dans les urines, correspondant à 20 % et 7 % de la dose administrée respectivement. L'excrétion urinaire moyenne de substance non transformée a été de 7 % après 2 semaines d'administration de 800 mg une fois par jour. Chez des patients adultes infectés par le VIH (n = 33, études combinées) la demi-vie moyenne dans l'intervalle de dose de l'atazanavir était de 12 heures à l'état d'équilibre suivant l'administration de 300 mg d'atazanavir une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour avec un repas léger.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les sujets sains, l'élimination rénale d'atazanavir non transformé représentait approximativement 7 % de la dose administrée. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles sur l'utilisation d'atazanavir associé au ritonavir chez les patients atteints

d’insuffisance rénale. L’administration d’atazanavir (sans ritonavir) a été étudiée chez les patients adultes atteints d’insuffisance rénale sévère (n=20), incluant ceux sous hémodialyse, à des doses répétées de 400 mg une fois par jour. Bien que cette étude présente des limites (notamment l’absence d’étude des concentrations de médicament non lié), les résultats suggèrent que les paramètres pharmacocinétiques de l’atazanavir ont été diminués de 30 à 50 % chez les patients sous hémodialyse comparé aux patients présentant une fonction rénale normale. Le mécanisme de cette diminution n’est pas connu (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

L'atazanavir est métabolisé et éliminé principalement par le foie. L’atazanavir (sans ritonavir) a été étudié chez des sujets adultes avec une insuffisance hépatique modérée à sévère (14 sujets avec un Child-Pugh de Classe B et 2 sujets avec un Child-Pugh de Classe C) après une dose unique de 400 mg. La moyenne de l'$ASC_{(0-?)}$ était plus élevée de 42 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique comparativement aux sujets sains. La demi-vie moyenne d’atazanavir chez les patients insuffisants hépatiques était de 12,1 heures comparativement à 6,4 heures chez les sujets sains. Les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'atazanavir après une administration de 300 mg d’atazanavir en association avec le ritonavir n'ont pas été étudiés. Une augmentation des concentrations d'atazanavir, administré avec ou sans ritonavir, est attendue chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

Age/Sexe

Une étude de la pharmacocinétique d’atazanavir a été réalisée sur 59 sujets hommes et femmes sains (29 sujets jeunes, 30 sujets âgés). Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique en fonction de l'âge ou du sexe n’a été retrouvée.

Race

Une analyse pharmacocinétique de population effectuée à partir d'essais cliniques de Phase II n'a pas retrouvé un effet de race sur la pharmacocinétique d’atazanavir.

Grossesse

Les données pharmacocinétiques chez des femmes enceintes infectées par le VIH et recevant de l’atazanavir gélules avec ritonavir sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Pharmacocinétique à l'état d'équilibre d’atazanavir avec ritonavir chez des femmes enceintes infectées par le VIH et non à jeun

	Atazanavir 300 mg avec ritonavir 100 mg		
Paramètre pharmacocinétique	2ème trimestre (n=9)	3ème trimestre (n=20)	post-partum[a] (n=36)
C_{max} ng/mL Moyenne géométrique (CV %)	3729,09 (39)	3291,46 (48)	5649,10 (31)
ASC ng?h/mL Moyenne géométrique (CV %)	34399,1 (37)	34251,5 (43)	60532,7 (33)

C_{min} ng/mL[b] Moyenne géométrique (CV %)	663,78 (36)	668,48 (50)	1420,64 (47)

[a] Les concentrations maximales et les ASC d'atazanavir ont été environ 26 % à 40 % plus élevées pendant la période post-partum (de 4 à 12 semaines) que celles observées sur la base de données historiques chez des patientes non-enceintes et infectées par le VIH. Les concentrations plasmatiques résiduelles d'atazanavir étaient environ deux fois plus élevées pendant la période post-partum que celles observées par le passé chez des patientes non-enceintes et infectées par le VIH.

[b] C_{min} est la concentration 24 heures après l'administration.

Patients pédiatriques

Il existe une tendance en faveur d'une augmentation de la clairance chez les jeunes enfants après normalisation en fonction du poids corporel. Par conséquent, on observe des rapports concentration maximale/concentration résiduelle plus élevés ; cependant, aux doses recommandées, les moyennes géométriques d'exposition d'atazanavir (C_{min}, C_{max} et ASC) chez les patients pédiatriques devraient être similaires à celles observées chez les adultes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicité à doses répétées, conduites chez la souris, le rat et le chien, des observations liées à l'atazanavir ont généralement été limitées au foie et comprenaient généralement des augmentations minimes à modérées de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques, la vacuolisation et l'hypertrophie hépatocellulaire, aussi bien qu'une nécrose unicellulaire hépatique observée uniquement chez les femelles souris. Chez les souris (mâles), les rats et les chiens, les expositions systémiques à l'atazanavir à des doses associées à des altérations hépatiques étaient au moins équivalentes à celles observées chez l'homme à la dose journalière de 400 mg. Chez les souris femelles une nécrose unicellulaire a été observée à une dose correspondant à une exposition 12 fois supérieure à celle obtenue chez l'homme à la dose de 400 mg administrée une fois par jour. Le cholestérol sérique et le glucose étaient augmentés de façon minime à modérée chez les rats mais ne l'étaient pas chez les souris ou les chiens.

Des études *in vitro* ont montré que le canal potassique cardiaque humain cloné (hERG) était inhibé à 15 % avec une concentration d'atazanavir (30 ?M) correspondant à 30 fois la C_{max} de la substance libre chez l'homme. La durée du potentiel d'action (DPA90) a été augmentée de 13 % avec des concentrations similaires d'atazanavir dans une étude sur des fibres de Purkinje de lapin. Des modifications électrocardiographiques (bradycardie sinusale, allongement de l'espace PR, allongement de l'intervalle QT et allongement du complexe QRS) ont été observées seulement lors d'une étude initiale de deux semaines de toxicité par voie orale chez le chien. Des études ultérieures de 9 mois de toxicité par voie orale chez le chien n'ont révélé aucune modification électrocardiographique liée au produit. La signification clinique de ces données non cliniques n'est pas connue. D'éventuels effets cardiaques induits par ce produit chez l'homme ne peuvent pas être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le risque potentiel d'un allongement de l'espace PR doit être considéré en cas de surdosage (voir rubrique 4.9).

Dans une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez les rats, l'atazanavir a altéré le cycle œstral sans effets sur l'accouplement ou la fertilité. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats ou les lapins à des doses toxiques pour la mère. Chez les lapins gravides, des lésions majeures de l'estomac et des intestins ont été observées chez les femelles mortes ou mourantes à des doses pour la mère de 2 et 4 fois la dose la plus élevée administrée lors de l'étude de référence sur le développement de l'embryon. Dans une évaluation du développement pré- et postnatal chez les rats, l'atazanavir a produit une baisse

passagère du poids corporel de la progéniture à une dose toxique pour la mère. L'exposition systémique à l'atazanavir, à des doses toxiques pour la mère, a été au moins égale ou légèrement supérieure à celle observée chez l'homme ayant reçu 400 mg une fois par jour.

Le test de la mutation inverse d'Ames avec l'atazanavir s'est révélé négatif mais l'atazanavir a provoqué des aberrations chromosomiques *in vitro* en l'absence et en présence d'une activation métabolique. Lors des tests *in vivo* chez le rat, l'atazanavir n'a pas induit des micronoyaux dans la moelle osseuse, des lésions d'ADN dans le duodénum (dosage comète) ou de la réparation imprévue de l'ADN dans le foie à des concentrations plasmatiques et tissulaires supérieures aux concentrations clastogéniques *in vitro*.

Lors des études de carcinogenèse à long terme d'atazanavir chez la souris et le rat, une fréquence plus élevée d'adénomes hépatiques bénins a été observée chez les souris femelles uniquement. La fréquence plus élevée d'adénomes hépatiques bénins a été vraisemblablement due aux changements hépatiques cytotoxiques suggérés par la nécrose unicellulaire et on considère qu'elle n'a pas d'incidence pour l'homme aux expositions thérapeutiques prévues. Aucune tumeur n'a été décelée chez les souris ou les rats mâles.

L'atazanavir a augmenté l'opacité cornéenne chez le bœuf lors d'une étude *in vitro* d'irritation oculaire et ceci indique qu'il pourrait être irritant lors d'un contact direct avec l'œil.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Lactose monohydraté, crospovidone (E1202), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium (E470b).

Enveloppe de la gélule

Gélatine, dioxyde de titane (E171), indigotine (E132), oxyde de fer rouge (E172).

Encre d'impression

Gomme laque, dioxyde de titane (E171), propylèneglycol (E1520).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après première ouverture du flacon : 1 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 x 1 gélule sous plaquette unitaire prédécoupée (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC) avec, 5 plaquettes de 6 x 1 gélule.

30 gélules sous plaquette (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC) avec 5 plaquettes de 6 gélules.

Conditionnement multiple de 90 x 1 gélule (3 boîtes de 30 x 1 gélule) sous plaquette unitaire prédécoupée (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC).

Conditionnement multiple de 90 gélules (3 boîtes de 30 gélules) sous plaquettes (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC).

30 gélules en flacon (PEHD) fermé par un bouchon (PP) avec sécurité enfant.

Conditionnement multiple de 90 gélules (3 flacons de 30 gélules) en flacon (PEHD) fermé par un bouchon (PP) avec sécurité enfant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BIOGARAN

15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 660 1 7 : 30 gélules sous plaquette (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 301 660 2 4 : 30 x 1 gélule sous plaquette unitaire prédécoupée (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 301 660 3 1 : 30 gélules en flacon (PEHD).
- 34009 550 608 6 4 : 90 gélules (Conditionnement multiple : 3 boîtes de 30) sous plaquette (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 550 608 7 1 : 90 gélules (Conditionnement multiple : 3 boîtes de 30 x 1) sous plaquette unitaire prédécoupée (Aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 550 608 8 8 : 90 gélules (Conditionnement multiple : 3 boîtes de 30) en flacon (PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.